Über eine Methode zur Bestimmung des normalen und des pharmakologisch beeinflußten lokalen cerebrocortikalen Blutflusses der Katze

KARLHEINZ S. HERRMANN

1981

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538101_0050

Aus dem Institut für Pharmakologie der Bayer AG, Wuppertal

Direktor : Professor Dr. F. Hoffmeister

Über eine Methode zur Bestimmung des normalen und des pharmakologisch beeinflussten lokalen cerebrocortikalen Blutflusses der Katze

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Karlheinz S. Herrmann

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez:Prof.Dr.Arnold

Referent

gez.:Prof.Dr.Hoffmeister

Korreferent

gez.:Prof.Dr.Freund

.Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	PHYSIKALISCHE UND BIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER CBF-MESSUNG	3
2.1.	Physikalische Grundlagen	3
2.2.	Biologische Grundlagen	4
3.	MATERIAL UND METHODIK	5
3.1.	Material	5
3.2.	Messung des lokalen cerebralen Blutflusses	6
4.	ANALYSE DER METHODIK IM HINBLICK AUF KONSTANZ, NEBENWIRKUNGEN UND STÖRFAKTOREN	8
4.1.	Analyse der Operationstechnik	8
4.1.1.	Einfluß auf den knöchernen Schädel	8
4.1.2.	Zielgenauigkeit der stereotaktischen Operation	8
4.1.3.	Analyse der dura mater Topographie unter dem Aspekt der Zielgenauigkeit der Operation	11
4.1.4.	Röntgenologische Implantationskontrolle	13
4.2.	Analyse des Meßvorganges	17
4.2.1.	Injektionsvolumen und Injektionsgeschwindigkeit	17
4.2.2.	Diffusion von Xenon im Gehirn	17
4.2.3.	Einfluß der Rezirkulation des Trägers	19
4.2.4.	Fehlerquellen	19
4.2.4.1.	Injektionwiderstand	2o
4.2.4.2.	Akute Minderperfusion	2o
4.2.5.	Einfluß der Xenon-Kanülen auf das Gehirngewebe	22
4.3.	Ergebnisse der Flußmessungen	26
4.3.1.	Vergleich der gemessenen Flußwerte bei intra-cerebraler Xenon-Injektion mit den Flußwerten bei intra-arterieller Xenon-Gabe	26
4.3.2.	Konstanz der Methode bei Meßwiederholungen in kurzen Abständen	28
4.3.3.	Längsschnittuntersuchung über eine Zeit von 8 Wochen	29
4.4.	Messung des cerebralen Flusses mit Hilfe der intra-cerebralen Xenon-Injektion	3o
4.4.1.	Vergleich der Durchblutung in verschiedenen Regionen des Cortex	3o
4.4.2.	Einfluß von Blutdruckschwankungen auf die cerebrale Durchblutung, gemessen mit der intra-cerebralen Xenon-Methode	31
4.4.3.	Einfluß von Veränderungen des p_aCO_2 auf den cerebralen Fluß, gemessen mit der intra-cerebralen Xenon-Methode	31

5.	EINFLUSS VON PHARMAKA AUF DEN CEREBRALEN FLUß,GEMESSEN MIT DER INTRACEREBRAL APPLIZIERENDEN METHODE	33
5.1.	Einfluß von Ketamin	33
5.2.	Einfluß von Papaverin	34
5.2.1.	Querschnittuntersuchung von Papaverin	34
5.2.2.	Längsschnittuntersuchung der Wirkung von 1 mg/kg Papaverin i.v.	36
5.3.	Einfluß von Nimodipine (BAY e 9736) auf die corticale Durchblutung	37
6.	DISKUSSION	39
7.	ZUSAMMENFASSUNG	47
8.	BIBLIOGRAPHIE	49
9.	ANHANG I :MATERIAL UND METHODIK	54
1o.	ANHANG II:EINZELERGEBNISSE	63
11.	DANKSAGUNG	86
12.	LEBENSLAUF	87

1. EINLEITUNG

Der cerebrale Insult und seine Folgeerscheinungen stehen an dritter Stelle der Todesursachen-Statistik und verursachen ca. 20 % der Frühinvalidität. Die Mehrzahl der erkrankten Patienten durchlebt vor dem Insult ein Vorstadium - etwa vergleichbar der angina pectoris - in dem intermittierende cerebrale Ischämien auftreten, die durch kurzzeitige (bis zu 24 Std. dauernde) neurologische und psychische Ausfälle transitärer Natur gekennzeichnet sind. Wird die transitäre ischaemische Attacke (TIA) erkannt, so kann eine geeignete medikamentöse oder operative vorbeugende Behandlung das Risiko eines drohenden Insultes entscheidend vermindern. Selbst nach eingetretenem Insult ist es grundsätzlich möglich, die ausgefallene Funktion ganz oder teilweise wiederherzustellen, wenn es gelingt, schwerere morphologische Veränderungen zu verhindern und den zur Funktion notwendigen Stoffwechsel wieder in Gang zu bringen. Deshalb werden Pharmaka, welche die regionale Hirndurchblutung verbessern und so die Funktion wiederherstellen, gesucht.

Da alle genannten Ereignisse in der Regel nicht das gesamte Gehirn betreffen, sondern regional oder gar lokal begrenzt sind, ist es entscheidend wichtig, funktionelle Veränderungen innerhalb des Cerebrum, gemessen am cerebralen Blutfluß, nicht nur total, sondern in den einzelnen Regionen zu bestimmen.

Der cerebrale Blutfluß (CBF) kann aus einer Reihe von physiologischen und anatomischen Gründen nur indirekt gemessen werden. Man kann Indikatoren intraarteriell injizieren, die entweder die Blutbahn durch Diffusion verlassen oder aber im Blut bleiben. Das letztere Verfahren, bei dem fortlaufend die Indikatorkonzentration im ausströmenden Blut gemessen wird, liefert aus der Zeit-Konzentrationskurve einen Durchblutungswert für das gesamte Gehirn.

Unter den verschiedenen methodischen Ansätzen mit diffundiblen Trägern hat sich zunehmend die 133-Xenon-Clearance-Methode durchgesetzt, bei der das Gehirn über die arteriellen Zuflüsse mit radioaktivem Xenon gesättigt wird und die extrakorporale Registrierung der Aktivitätsänderungen eine Bestimmung des CBF erlaubt. Diese Aktivitätsänderungen manifestieren sich in einer Auswaschkurve, aus deren Verlauf der CBF errechnet werden kann.

Aus den o.g. Gründen ist es entscheidend wichtig, den cerebralen Blutfluß möglichst aufgeteilt nach Fluß in grauer und weißer Substanz, nach Oberflächen- und Tiefenfluß, in kleinen Bereichen, also regional oder wo immer möglich, lokal zu messen, um die Lokalisation und den Umfang einer ischämischen Läsion und deren therapeutische Beeinflußbarkeit bestimmen zu können. Während regionale Bestimmung des CBF des Menschen, bedingt durch die Größe des Schädels und des Gehirnes, mittels Vervielfachung der Meßkanäle und anatomisch verifizierter Ausrichtung der richtungsempfindlichen Aufnehmer oder mit Xe-Computer-Tomographie noch halbwegs möglich ist, sind vergleichbare Untersuchungen bei Tieren aus anatomischen und technischen Gründen extrem schwierig. Es ist zwar denkbar, die extracerebralen Aufnehmer soweit zu verkleinern, daß auch bei den kleineren Gehirnen der Säugetiere regionale Geschehnisse erfaßt werden können. Dies würde allerdings eine Belastung des Tieres und der Umgebung mit so hoher Radioaktivität bedeuten, daß solche Messungen nur unter außerordentlichen Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt und am Tag wiederholte Messungen unmöglich werden. Da der Tierversuch uns jedoch entscheidende Auskünfte über die Physiologie und Pathophysiologie des cerebralen Blutflusses und seiner pharmakologischen oder operativen Beeinflussung geben kann, die ihrerseits wieder Hinweise für die Therapie enthalten, sind Methoden der wiederholten regionalen oder lokalen cerebralen Flußmes-

sung beim Tier notwendig.

Es war deshalb das Ziel der vorliegenden Arbeit, eine Methode zu entwickeln, die den Einfluß von Pharmaka auf die lokalen Veränderungen des cerebralen Blutflusses mit Hilfe der Xenon-Clearance wiederholt zu messen gestattet.

Dabei erschien es uns besonders wichtig, die Methode so auszulegen, daß Längsschnittstudien grundsätzlich möglich sind, da eine Verbesserung des pathologisch veränderten regionalen Blutflusses sicherer bei intraindividueller Betrachtung des Verlaufs d.h. bei Längsschnittuntersuchungen erfaßt werden kann, als bei Querschnittsprüfungen.

2. PHYSIKALISCHE UND BILOGISCHE GRUNDLAGEN DER CBF-MESSUNG

2.1 Physikalische Grundlagen

Folgender Ansatz wurde gewählt:
Da die intraarterielle Gabe von Xenon und die Messung der Auswaschkurve eine gesicherte und klinisch relevante Methode zur Messung des cerebralen Flusses ist, erschien sie als Grundlage unseres Ansatzes geeignet.
Wie oben ausgeführt, hat eine Messung des cerebralen Flusses eines möglichst umschriebenen und kleinen Gewebevolumens Vorteile vor diffusen großräumigen Messungen. Es wurde deshalb versucht, die cerebrale Durchblutung lokal, d.h. in einem Gebiet von wenigen mm^3 zu messen.
Die lokale Applikation des Indikators ermöglicht die Meßwerte eindeutig einer gegebenen Struktur zuzuordnen. Aufgrund der freien Diffundierbarkeit des Xenons bestimmt sie den Fluß in einem Raum, der klein genug ist, um ihn anatomischen Arealen zuzuordnen, aber auch groß genug, um funktionell relevante und reproduzierbare Ergebnisse zu erbringen. Desweiteren vermindert die lokale Durchblutungsmessung

Artefakte, die durch Mitmessung der Durchblutung anderer Gewebe (19) oder Diffusion des Xenons in den Liquor (1) entstehen können.

2.2 Biologische Grundlagen

Bei der Entwicklung konnte auf folgenden Kenntnissen aufgebaut werden:

Das Prinzip der intra-arteriellen Xenongabe und Bestimmung des Blutflusses aus dessen Auswaschvorgang ist eine gesicherte Methode zur CBF-Messung (17,22,23,33,36,37,39,61) Die Berechnung des CBF setzt eine genügend große Differenz zwischen der Ausgangsstrahlung und der initialen Maximalstrahlung voraus (47). Der Verteilungskoeffizient Lambda des Gases für Blut und Hirn wurde experimentell ermittelt (6o) und ist vom Haematokrit abhängig. Die Flußberechnung erfolgt nach mehreren, sich in ihren Voraussetzungen unterscheidenden Methoden: Ist der Verteilungskoeffizient für alle Gewebsteile gleich, so ist der durchschnittliche Fluß $f_i = \lambda \frac{H}{A}$ ml/min/100 g, wobei H die Maximalhöhe und A die Fläche der Auswaschkurve der Meßperiode ist (41,63). Ist die Auswaschkurve die Summe zweier Auswaschvorgänge, die jeweils die graue resp. die weiße Substanz liefert, so kann man diese beiden entsprechenden Flußwerte differenzieren (compartinental analysis) (12,18,22,34). Betrachtet man den Anteil mit der kürzesten Auswaschzeit als Meßwert und andere Anteile als Störgrößen, so kann nach der initial-slope Methode der Fluß mit $f = \lambda \frac{\ln 2}{T1/2}$ ml/min/100g berechnet werden (2o,49).

Bei der Beurteilung der Ergebnisse mußte in Betracht gezogen werden, daß der Fluß mit dem p_aCO_2 sowie mit steigender Körpertemperatur und mit Erhöhung des Aktivitätszustandes zunimmt (49,52,53,56,57). Hingegen ist der CBF bei unterschiedlicher Höhe des systemischen Blutdruckes innerhalb bestimmter Grenzen (6,7,11,24) recht konstant.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1 Material

Versuchstiere

Als eingeführte Labortiere zur CBF-Messung und der geringen Varianz der Hirnmaße wegen, wurden 13 weibliche Katzen zwischen 2,3 und 2,7 kg Körpergewicht ausgewählt.

Pharmaka

Die Anästhesie erfolgte mit Ketamin, Einleitung durch 15 mg/kg i.v., die Myorelaxation mit Gallamin (10 mg/kg). Die Dauernarkoseinfusion mit 9 mg/kg/h Ketamin und 2,5 mg/kg/h Gallamin erfolgte nach der Intubation. Alle 4 Stunden wurden 6 mg/kg KG Heparin s.c. gegeben. Die Tatsache, daß Ketamin allein schon eine geringe Zunahme des CBF bewirken kann (58), wurde wegen seiner erwünschten Blutdruckerhöhung bewußt in Kauf genommen.

Kontrollgrößen

Bei 13 Atemzügen/min wurde das Atemzugvolumen so gewählt, daß der p_aCO_2 und die arterielle O_2-Sättigung im Normbereich lagen (von 30 bis 32 mmHg. resp. größer 95 %).
Zur Bestimmung des systemischen Blutdruckes wurde bei einem Teil der Tiere ein Aortenkatheter gelegt, der durch die Sockelbasis (Erklärung siehe Anhang I) an ein Statham P23 Db angeschlossen wurde.

Blutdruck, Herzfrequenz, p_aCO_2, arterielle Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur wurden kontrolliert, die Blutgase und die Körpertemperatur wurden konstant gehalten.

3.2 Messung des lokalen cerebralen Blutflusses

Zwei bis drei Wochen nach der Implantation der Kanülen und des Aortenkatheters wurde mit wöchentlich wiederholten Messungen begonnen. Alle Tiere konnten mehrfach gemessen werden, maximal 8 Wochen lang hintereinander. Hierbei wurden über 700 corticale Flußmessungen durchgeführt. Der lokale cerebrale Blutfluß wurde gemessen durch Bestimmung der Auswaschkurve von radioaktivem 133-Xenon, das durch Kanülen injiziert wurde, deren Ende im Hirngewebe lagen. Die Injektionskanülen waren durch einen auf die Calvaria aufgeschraubten Sockel fixiert. Einzelheiten zur Methodik und Technik s. Anhang I.

Der regionale Fluß (rCBF) folgender Strukturen wurde untersucht:

Beiderseits in den Gyri: Sigmoideus posterior, suprasilvius, alealis sowie im nucleus amygdalon und centrum medianus. Aus später zu beschreibenden Gründen werden Messungen aus den genannten Tiefenhirnstrukturen in dieser Arbeit nicht besprochen.

Im einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen:

Nach Applikation von 0,05 mc Aktivität wurde mit physiologischer Kochsalzlösung das Totraumvolumen der Kanüle aufgefüllt. Der rCBF wurde in 30minütigen Abständen gemessen.

Der Haematokrit wurde bestimmt und das zugehörige Lambda aus (60) zur Flußberechnung herangezogen. Dieser wurde nach der "initial-slope"-Methode und der H/A-Formel für 2 min Meßdauer berechnet. Bei Messungen mit arteriellen Zugang wurde der Blutdruckmittelwert der Meßperiode registriert, der p_aCO_2 über den endexpiratorischen CO_2 Partialdruck ermittelt und dieser entweder durch Verstellen der Atemzugvolumina konstant gehalten oder nach Erstellen dessen Korrelation zum p_aCO_2 bestimmt. Wenn im Folgenden nicht anders erwähnt, wurden die Flußwerte nach initial-slope bestimmt und auf einen gemeinsamen p_aCO_2 von 30 mmHg bezogen (49). Der Korrekturfaktor je mmHg war 0.04 (siehe auch SS. 31 und 39). Um die Vergleichbarkeit unserer Methode mit den Flußwerten, die bei intracerebroarterieller Applikation von Xenon erhalten werden, zu bestimmen, wurde in einer Meßreihe der cerebrale Fluß sowohl nach intraarterieller (i.a.) als auch nach intracerebraler (i.c.) Zuführung von Xenon gemessen. Hierzu wurde wie folgt vorgegangen: Zunächst bestimmten wir den Fluß bei intracerebraler lokaler Zufuhr und 10 min danach durch intraarterielle Applikation des Xenons. Die Auswertung der Ergebnisse nach intraarterieller Zufuhr erfolgte für die graue Substanz nach der "compartimental analysis" Methode.

Am Ende eines Versuchstages wurden alle Anschlüsse (Xenon-Meßkanülen und Aortenkatheter) durch einen auf den Sockel aufschraubbaren Deckel geschützt, um sie bis zur nächsten Messung steril zu halten (Details s. Anhang zu Material und Methodik).

Am Ende des letzten Versuchstages wurde das Cerebrum der Tiere mit 10%iger Formalinlösung in vivo vorfixiert, die Calvaria eröffnet und nach makroskopisch anatomisch erkennbaren Veränderungen untersucht. Anschließend wurden die Gehirne in Serienschnittechnik zerlegt und histologisch ausgewertet.

4. ANALYSE DER METHODIK IM HINBLICK AUF KONSTANZ, NEBENWIRKUNGEN UND STÖRFAKTOREN

4.1 Analyse der Operationstechnik

4.1.1 Einfluß auf den knöchernen Schädel

Da bekannt ist, daß die durch den Druck des Sockels bewirkte Reizung des gefäß- und nervenreichen Periostes reaktive Veränderungen hervorruft, wurde bei 7 Katzen (Gruppe 1) das Periost über den Sockelrand hinaus abgetragen. Bei 6 weiteren Tieren (Gruppe 2) wurde das Periost weitestgehend geschont.
Innerhalb 10 bis 11 Wochen nach der Operation waren zwischen beiden Gruppen neurologisch keine Unterschiede festzustellen.
Bei der Sektion hatten jedoch aus der ersten Gruppe 5 Katzen eine leichte Osteomalazie, vornehmlich entlang der sutura saggitalis. Lediglich ein Tier der zweiten Gruppe bot das gleiche Bild.

4.1.2 Zielgenauigkeit der stereotaktischen Operation

Die Zielgenauigkeit der stereotaktischen Operation wurde wie folgt untersucht:

Tabelle 1

Vertikalkoordinaten der Kanülenspritzen der Katzen 1, 2, 5, 6, 7 der cortikalen Ziele gyrus sigmoideus post und suprasilvius nach histologischer Bestimmung. Die Zielkoordinaten waren jeweils 24 mm.

gyrus sigmoideus post		gyrus suprasilvius	
reale Koord. (mm)	Abweichung (mm)	reale Koord. (mm)	Abweichung (mm)
23,4	o,6	24,4	o,4
23,o	1,o	24,o	o
23,2	o,8	24,1	o,1
22,5	1,5	24,7	o,7
23,5	o,5	22,8	1,2
21,7	2,3	22,7	1,3
22,8	1,2	23,1	o,9
23,o	1,o	23,8	o,2
22,3	1,7	23,6	o,4
	n 9		n 9
	$\bar{x}$ 1,18 mm		$\bar{x}$ o,58 mm
	SE o,19 mm		SE o,16 mm

Nach Abschluß der Flußmessungen wurden die in vivo fixierten Gehirne der Katzen 1,2,5,6,7 in Serienschnitttechnik zerlegt und in diesen die Einstichtiefe der Kanülenspitzen gemessen. Hieraus wurden dann die vertikalen Koordinaten (nach 51) berechnet. Die Einzelwerte sind in der Tabelle 1, für die gyri sigmoid. post. und suprasilvii getrennt, in der jeweils linken Spalte aufgeführt. Deren absolute Differenz zum Ziel "24 mm" wird in der nebenstehenden Spalte gezeigt.
Die occipitalen Kanülen, gyrus suprasilvius, wichen um durchschnittlich 0,58 mm (SE = 0,16 mm) vom Ziel ab, während die frontalen mit 1,18 mm (SE = 0,19) deutlich mehr streuten. Das jeweilige Verhältnis der tiefer als 24 mm implantierten zu den oberflächlicher als 24 mm eingepflanzten Kanülen ist für die occipitalen mit 5:4 ausgeglichen, jedoch sind alle frontalen etwas zu tief eingebracht.
Lediglich zwei lagen in der weißen Substanz. Sie ergaben demzufolge auch die Flußwerte für die weiße Substanz (29 bzw. 19 ml/min/100 g λ = 1,45 weiße Substanz).

In den Abbildungen 1 und 2 wurden die histologisch bestimmten Injektionsstellen auf eine Frontalebene projiziert dargestellt, die der rechten Hemisphäre wurden in die linke gespiegelt, dabei wurden die Lateralkoordinaten der im Folgenden beschriebenen Röntgenbestimmung entnommen.
Alle 13 Katzen hatten zusammen 52 Kanülen mit dem Ziel "graue Substanz". Hiervon lagen 50 richtig, nur zwei in der weißen Substanz. Diese Ergebnisse zeigen, daß es grundsätzlich auch ohne histologische Analyse - allein durch Bestimmung der Flußwerte - möglich ist, die korrekte Lage der Kanülenspitze im Cortex zu verifizieren.

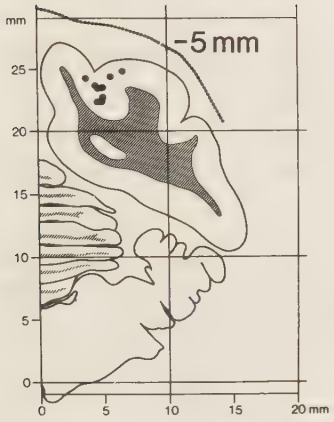


Abb. 1

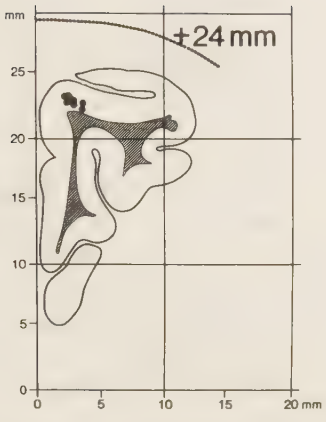


Abb. 2

4.1.3 Analyse der dura mater Topographie unter dem Aspekt der Zielgenauigkeit

Die Varianz der Schädelform soll wesentlich durch Unterschiede der Calvariadicke begründet sein (51). Um dies zu prüfen, können die Koordinaten der an sie angehefteten dura mater ausgemessen werden. Dies geschah palpatorisch mittels eines durch die Bohrlöcher eingeführten Mandrins. Die Koordinaten sind in Tabelle 2a und 2b aufgeführt. Die interindividuelle Streuung der so bestimmten Lage der dura mater ist mit Differenzen bis zu 3 mm recht hoch. Darüber hinaus liegen die entsprechenden Koordinaten in der rechten Hemisphäre signifikant ($p<0,01$) um 0,27 mm höher als diejenigen der linken.

Tabelle 2a

Vertikale Koordinaten der dura mater, palpatorisch durch Bohrlöcher der Calvaria ausgemessen.

Katze Nr.	gyrus sigmoideus post (frontal)		gyrus suprasilvius (occipital)	
	(mm) rechts	(mm) links	(mm) rechts	(mm) links
1	24	24	--	--
2	25,9	26	25,6	26
3	25,9	26	25,6	25,1
4	27	25,9	25,6	24,7
5	26,9	25,4	27	26,8
7	26,3	26,2	25,8	23,8
$\bar{x}$	26	25,6	25,9	25,7

Tabelle 2b

Katze Nr.	gyrus suprasilvius		gyrus alealis	
	(mm) rechts	(mm) links	(mm) rechts	(mm) links
8	26,7	25,8	29,2	28,8
9	27,3	27,4	3o,4	3o,2
1o	28,7	28,7	31,4	3o,9
11	27,6	27,4	--	29,7
12	25,5	25,9	29,1	28,5
13	24,9	25,6	28,4	27,7
$\bar{X}$	26,8	26,8	29,7	29,3

Vergleicht man auf der anderen Seite, wie vorhin gezeigt, die Abweichung der Kanülenspitzen von ihrer vertikalen Zielkoordinate mit der zugehörigen dura mater Koordinate, so wird deutlich, daß die Lage der dura mater im räumlichen System zwar variabel ist, jedoch für die Zielgenauigkeit ohne Bedeutung bleibt.

4.1.4 Röntgenologische Implantationskontrolle

Die regelrechte Lage der Cortexkanülen ist aus Meßwerten relativ frühzeitig erkennbar. Demgegenüber erscheint eine frühzeitige Lagebestimmung derjeniger von Tiefenstrukturen wünschenswert.

Zu diesem Zweck wurde versucht die Lage der Kanülenspitzen röntgenologisch durch Aufnahmen in zwei Ebenen (Tiere

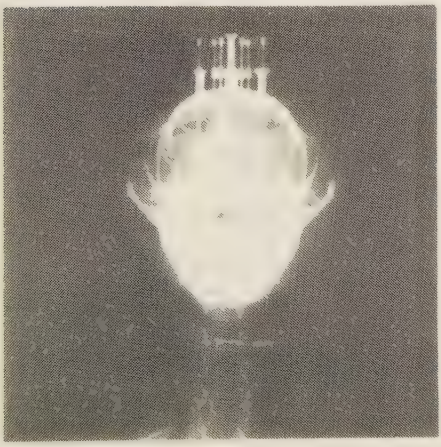


Abb. 3

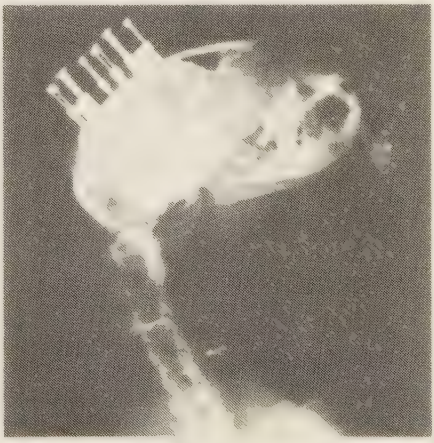


Abb. 4

1,2,5,6,7) zu erfassen (Abb. 3 und 4). Länge und Abstand der Kanülen können als Referenzmaße herangezogen werden und mit diesen dann, vom Ursprung der Bezugskoordinaten ausgehend, die Lage gemessen werden. Das Ergebnis zeigen die Abbildungen 5 und 6. Da bei diesem Verfahren nicht berücksichtigt wird, daß die Schädel unterschiedlich groß sein können, wurden hierfür Korrekturfaktoren errechnet.
Dies geschah durch Vergleich der maximalen Breite und Länge der Schädelhöhle und ihrer Höhe über der sella turcica zu den jeweils entsprechenden Werten, die REINOSO-SUAREZ angegeben hat (51) (Abb. 7 und 8). Die

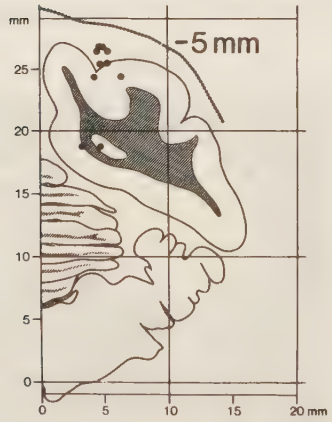


Abb. 5

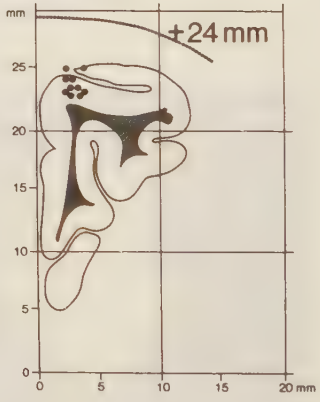


Abb. 6

Vertikal-Koordinaten wurden mit den histologisch ermittelten verglichen und in Tabelle 3a und 3b gegenübergestellt.

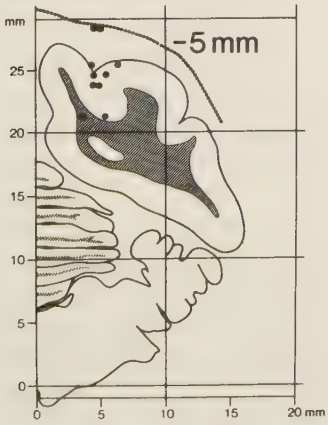
Tabelle 3a

Die Vertikal-Koordinaten (mm) der cortikalen Kanülen der Katzen 1, 2, 5, 6, 7 bestimmt nach verschiedenen Verfahren. Die Zielgröße war 24 mm.

gyrus sigmoideus post.

Bestimmt: histologisch (1), röntgenologisch (2) und röntgenologisch mit Korrekturfaktor (3)

			Differenzen	
(1)	(2)	(3)	(1)-(2)	(1)-(3)
23,4	24,2	22,4	o,8	1
23	24,2	22,4	1,2	o,6
23,2	23,2	23,9	o	o,7
22,5	23,2	23,9	o,7	1,4
22,5	23,7	22,3	o,2	o,8
21,7	25,1	26,5	3,4	4,8
22,8	25,1	26,5	2,3	3,7
23	22,9	24,8	o,1	1,8
22,3	22,9	24,8	o,6	2,5
			n = 9	
			$\bar{x}$ = 1,o3	1,92
			SE = o,38	o,49



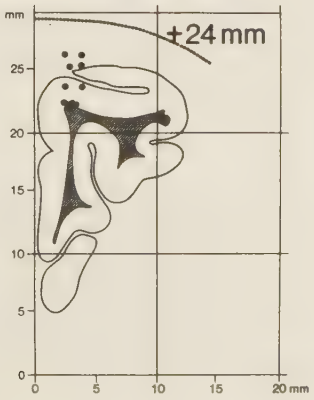


Tabelle 3b

Die Vertikal-Koordinaten (mm) der cortikalen Kanülen der Katzen 1, 2, 5, 6, 7 bestimmt nach verschiedenen Verfahren. Die Zielgröße war 24 mm.

gyrus suprasilvius

Bestimmt : histologisch (1), röntgenologisch (2) und röntgenologisch mit Korrekturfaktor (3)

			Differenzen	
(1)	(2)	(3)	(1)-(2)	(1)-(3)
24,4	26,5	24,7	2,1	o,3
24	26,5	24,7	2,5	o,7
24,1	24,5	25,3	o,4	1,2
24,7	24,5	25,3	o,2	o,6
22,8	25,4	23,9	2,6	1,1
22,7	25,4	23,9	2,7	1,2
23,1	26,8	28,3	3,7	5,2
23,8	26,8	28,3	3	4,5
23,6	18,9	2o,5	4,7	3,9

$\bar{x}$ = 2,43 mm 2,1 mm

SE = o,48 mm o,63 mm

Die mittlere Abweichung von der tatsächlichen Lage ist für die erste Methode für die frontalen Kanülen des gyrus sigmoideus post. 1,0 mm (SE = 0,38), für die occipitalen, gyrus suprasilvius, 2,43 mm (SE = 0,48). Unter Hinzuziehung der Korrekturfaktoren lauten diese 1,87 mm (SE = 0,51) beziehungsweise 2,1 mm (SE = 0,63).

4.2 Analyse des Meßvorganges

4.2.1 Injektionsvolumen und Injektionsgeschwindigkeit

In Vorversuchen wurde der Einfluß des Injektionsvorganges auf die Meßergebnisse untersucht. Variation des gesamten Injektionsvolumens im Bereich von 7 bis 20 µl verursachten keine Änderungen der Meßergebnisse. Auch die Änderung der Injektionsdauer im Bereich von 1 bis 4 sec veränderten die resultierenden Auswaschkurven nicht. Die Tatsache, daß bei der ersten Messung eines Versuchstages die Meßkanüle noch nicht mit physiol. Kochsalzlösung, sondern mit Luft gefüllt war, beeinflußte das Meßergebnis ebenfalls nicht.

4.2.2 Diffusion von Xenon im Gehirn

Einer der Gründe, weshalb sich Xenon in der CBF-Untersuchung bewährt hat, ist seine leichte Diffundierbarkeit. Nach lokaler Applikation wird der Träger vom Injektionsort fort diffundieren und einen bestimmten Raum in die Messung mit einbeziehen.
Um die Größe dieses Raumes schätzen zu können, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Bei einigen Messungen war der Auswaschvorgang zu Beginn monoexponentiell und zeigte dann nach einer Zeit t_x ein zweites Kompartiment. Um beide Komponenten genauer zu analysieren, wurde der erste Anteil nach der initial slope-Methode, der zweite nach dem slope Verfahren ausgewertet.

Für jeden Meßort wurde aus mehreren Messungen die durchschnittliche Flußgröße beider Kompartimente bestimmt und die Einzelergebnisse zu ihnen in Relation gesetzt. Für jede Einzelmessung ergeben sich so zwei Relativgrößen, die einer Korrelationsprüfung unterzogen wurden.
Die gemessenen relativen Flußwerte beider Kompartimente sind negativ miteinander korreliert ($p < 0,02$, $n = 81$, $r=0,25$).Aus Abb.9 erkennt man,daß bei zunehmender Durchblutung der grauen Substanz ($rCBF_{comp.1}$) der Wert des 2.Kompartiments als relativ geringer werdenden gemessen wird.Die in dieser Abbildung eingetragenen 1oo% Werte entsprechen 66,7 ml /min/1oog Durchblutung für die graue, die der weißen entsprächen 6,7 ml/min/1oog(Einzelwerte siehe Anhang II,Seite 65,66)

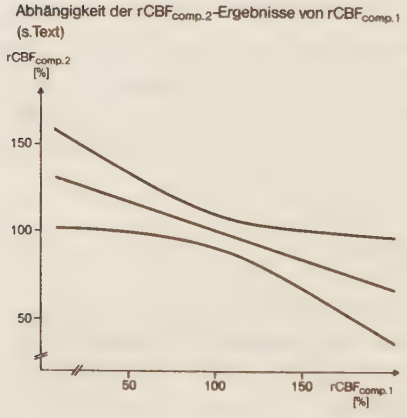


Abb. 9

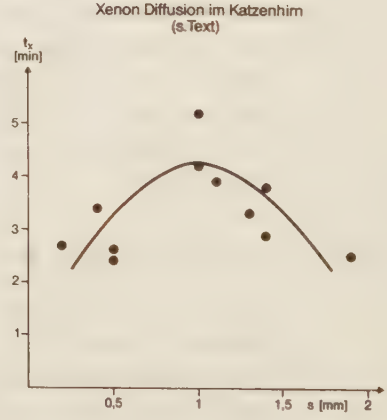


Abb. 1o

Dieses Phänomen könnte durch eine, zum Zeitpunkt t_x beginnende Interferenz der Auswaschkurven der grauen mit der wesentlich langsameren der weißen Substanz erklärbar sein, wobei t_x die Zeit wäre, nach der hierfür genügend

Xenon vom Injektionsort in die weiße Substanz abdiffundiert wäre. Tatsächlich ergibt eine Zuordnung dieser Zeitintervalle zu den Entfernungen der jeweiligen Kanülenspitze von der weißen Substanz, daß t_x umso größer wird, je weiter die Kanülenspitze von der weißen Substanz entfernt ist, Abb. 10 , um dann mit Annäherung an den pialen Liquorraum, schließlich wieder, nun durch Diffusion des Trägers in den Liquor, kürzer zu werden.

Dieses Ergebnis spricht dafür, daß die Störung des monoexponentiellen Auswaschvorganges durch Xenon hervorgerufen wird, das in ein zweites benachbartes Kompartiment, wie die weiße Substanz, eindiffundiert und dort langsamer ausgewaschen wird.
Hieraus kann der nach 3 Minuten in die Messung einbezogene Raum geschätzt werden. Er dürfte einen Durchmesser von 2 mm haben. Außerdem wird hier wieder erkenntlich, daß allein an dem Verlauf der Auswaschkurve die Lage der Kanüle innerhalb des Cortex recht gut bestimmt werden kann.

4.2.3 Einfluß der Rezirkulation des Trägers

Idealerweise sollte das gesamte Gas während einer Lungenpassage abgeatmet werden.
Der Fehler der CBF-Messung bei kleinen Tieren durch Rezirkulation des Trägers soll jedoch nicht vernachlässigbar klein sein (21).
Einige Messungen durch i.v. Applikation ergaben, daß von der Aktivität welche eine i.a. Messung erfordert, ca. 2 % wieder über dem Gehirn registriert werden. Der entsprechende Wert für die Aktivität einer i.c. Messung ergab ca. 0,3 %.

4.2.4 Fehlerquellen

Es konnten bei den Flußmessungen zwei weitere phänomenologisch unterschiedliche Fehlerquellen beobachtet werden:

4.2.4.1 Injektionswiderstand

Bei 16 von über 700 Messungen konnte nach dem Injektionsversuch vom Szintillator kein Aktivitätsanstieg registriert werden. Dieses Phänomen trat in keinem Fall vor der sechsten Woche post op. auf.
Eine zur Markierung in das zuleitende System eingebrachte Luftblase legte unter der Injektion einen Weg von 2 bis 3 mm zurück, um dann unter steigendem Injektionsdruck komprimiert zu werden. Das Gewebe unter der Kanülenspitze wurde mit einem Mandrin palpiert und zeigte weiche bis zu knochenharte Resistenzen.
In 9 der 16 Fälle wurde der Widerstand mittels eines Mandrins knapp überwunden: Es konnten dann in 4 Fällen einwandfreie Messungen durchgeführt werden, die 5 restlichen zeigten nach dieser Manipulation eine deutlich verminderte Perfusion. Bei den letzteren wurde auch noch in der folgenden Woche der Fluß unternormal gemessen.
Bei den übrigen 7 Fällen wurde die Resistenz durch unter größerem Druck erzwungene Injektion überwunden: Hiernach wurden 4 unauffällige Bestimmungen möglich, von den anderen drei lieferten zwei schon in der folgenden Sitzung wieder normale Werte.

4.2.4.2 Akute Minderperfusion

In sieben Fällen wurde von einer Messung zur anderen eine auf 20-30 % des sonst typischen Flusses abfallende Durchblutung gemessen.
Die Einzelbeobachtungen werden in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 5

Einzelbeobachtung der Fälle mit akut auftretender Minderperfusion

Katze Nr.	Lokalisation	$\overline{flow}$ (ml/min/1oog)	flow (ml/min/1oog) am Versuchstag Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	Histologische Zeichen für eine alte Blutung	frische Blutung
2	sigm.re	65,6	-	-	-	27	18	-	-	-	+	+
5	sigm.li	92,1	117;18,2	49	-	37	6o	-	-	-	+	-
5	ssil.re	3o,9	7	12,3	29,8	-	-	-	-	-	+	+
5	ssil.li	63	6o; 5	5o,8	-	-	-	-	-	-	+	+
5	sigm.re	56	-	-	-	-	-	-	-	14	-	-
7	ssil.re	55,7	1o	12,2	-	8	55	-	-	-	+	-
1o	ssil.re	45,1	2,3	21,1	4o,9	-	-	-	-	-	-	-

Soweit die Minderperfusion früh genug vor der letzten Messung auftrat, konnte im Verlauf der darauf folgenden eine zunehmende Normalisierung des rCBF gemessen werden und war nach durchschnittlich 2-3 Wochen wieder unauffällig.
Die histologische Auswertung ergab in 5 Fällen Zeichen einer alten und/oder einer frischen Blutung an der jeweiligen Kanülenspitze, während die beiden anderen keinerlei derartige Hinweise erbrachten.

4.2.5 Einfluß der Xenon-Kanülen auf das Gehirngewebe

Die für die Xenon-Injektion verwandten Kanülen verursachten auf der Hirnoberfläche scharfkantige umschriebene Läsionen (Abb. 11).

Abb. 11

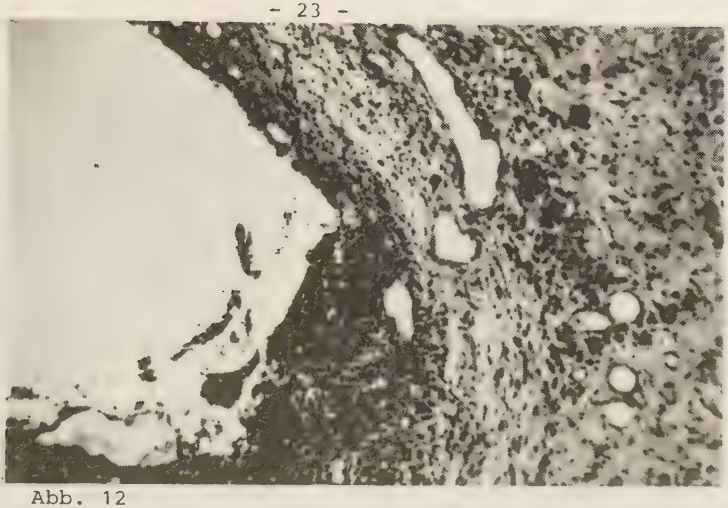


Abb. 12

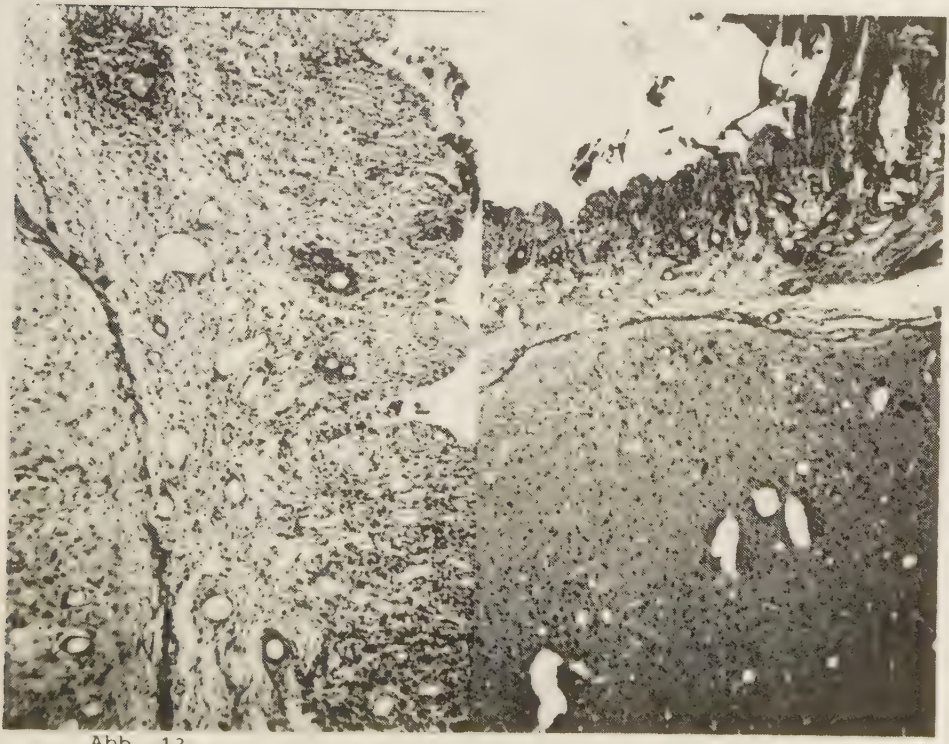


Abb. 13

Abb. 14

In einigen Fällen ragten auch die Fixationsschrauben des Sockels in die Schädelhöhle, wobei leichte Atrophien verursacht wurden. Bei der Zerlegung der Gehirne in Serienschnittechnik und Anfärbung mit Hämatoxilin-Eosin ergab sich jedoch kein einheitliches Bild. Um die Kanülen-Lumina fanden sich lokal eng begrenzt fibrotische Veränderungen ebenso wie eitrig phlegmonöse Entzündungen in variierender Ausprägung. Diese Entzündungen waren bakterienfrei.
Hämatoidin und Siderophagen waren zum Teil vorhanden, jedoch nicht begrenzt auf diejenigen Strukturen, in denen Minderperfusion gemessen worden war. In einzelnen Fällen zeigten sich Fremdkörper kleinerer Art mit den entsprechenden Fremdkörper-Reaktionen. In vier Fällen wurde eine alte geglättete Erweichungszyste gefunden.

Die Meningen waren streng lokal entzündlich mitbeteiligt, gelegentlich war Meningialfibrose mit Gefäßvermehrung um den Kanülendurchtrittspunkten zu erkennen.
Abb. 12 zeigt im Detail das Gehirngewebe um eine Kanüle, an der an 8 Versuchstagen 11 Flußbestimmungen durchgeführt wurden. (Tier 1, Gruppe I) Der durchschnittliche Wert dieser Bestimmungen lag bei 38 ml/min/100 g. Die letzte Messung erfolgte eine Stunde vor Fixation und ergab 43/ml/min/100 g. Die Abbildung zeigt, daß hier eine granulocytäre Infiltration, an der Spitze eine zipflige Gliawucherung mit Proliferation vorliegt. Auch eingesprengtes Fremdmaterial und Siderophagen sind nachweisbar. Die Abb. 13 und 14 zeigen weitere Bilder eines anderen Stichkanales bzw. dessen Umgebung mit den entsprechenden histologischen Veränderungen (Tier 1, Gruppe I).

An 8 Versuchstagen wurden hier 24 Flußmessungen vorgenommen mit einem durchschnittlichen Fluß von 76 ml/min/100 g. Hier wurde zweimal mittels Mandrin eine Resistenz

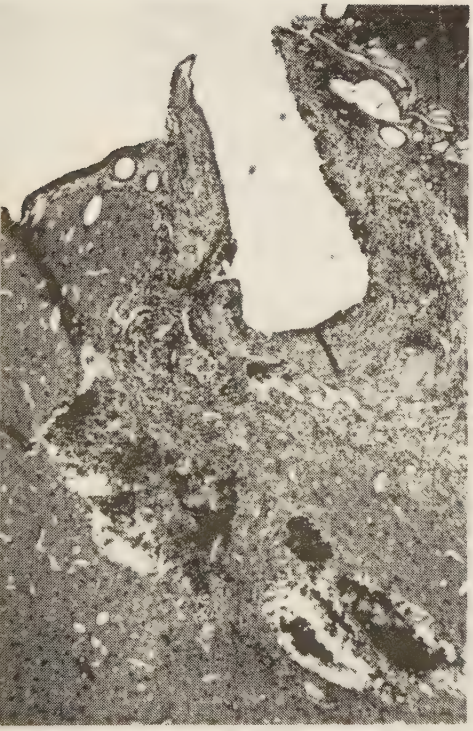


Abb. 15

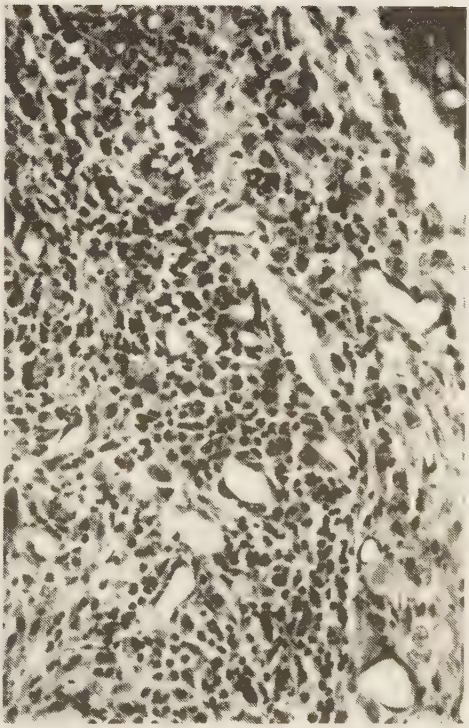


Abb. 16

(siehe 4.2.4.1) überwunden, in einem Fall trat danach eine Minderperfusion auf, die nach einer Woche behoben war. Die letzte Messung erfolgte 3 Stunden vor Fixation und zeigte 60 ml/min/100 g.
Es findet sich eine kompakte Schicht eitrig-phlegmonöser Entzündung, der Stichkanal wird von einer Fibrose umgeben. Anteile eingestülpter Meningen sind fibrotisch verändert und zeigen vermehrte Gefäßzeichnung.

War bei den vorigen Beispielen der Fluß vor Fixierung normal, so zeigen Abb. 15 und 16 ein Präparat mit vorheriger Minderperfusion (Tier 2, Gruppe I), es wurde 6 Wochen nach der Implantation gewonnen. Hier wurde ein rCBF von durchschnittlich 66 ml/min/100 g gemessen. Eine Woche vor der Fixation trat eine verminderte Durchblutung auf, die noch eine Stunde vor der Fixation nur 18 ml/min/100 g betrug. (s. 4.2.4.2)
Es findet sich eine Entzündung unter dem Bild einer Fremdkörperreaktion. Die Entzündung ist unscharf begrenzt, es findet sich wesentlich weniger Bindegewebsvermehrung als in den Präparaten anderer Katzen. Neben Haematoidin sieht man eine ganz frische Blutung.

4.3 Ergebnisse der Flußmessungen

4.3.1 Vergleich der gemessenen Flußwerte bei intracerebraler Xenon-Injektion mit den Flußwerten bei intra-arterieller Xenon-Gabe.

Zum intraindividuellen Vergleich der Meßergebnisse wurde am letzten Versuchstag bei gleichen Tieren der Fluß zuerst nach intra-cerebraler und 10 Minuten später nach intra-arterieller Xenon-Zufuhr (compartimental-analysis gemessen.

Es wurden insgesamt 35 Wertepaare bestimmt. Der durchschnittlich gemessene lokale Fluß betrug bei intracere-

braler Xenon-Zufuhr 78 ml/min/100 g (SE = 5,4), der für die intraarterielle Xenon-Zufuhr betrug 73 ml/min/100 g (SE=5,8).Der global gemessene Fluß ist im Mittel um3% größer als der rCBF-Wert,der Unterschied ist nicht signifikant (p>o,9).Die Korrelation aus allen 35 Wertepaaren ist mit p<o,o1 hoch signifikant(Abb 17),wobei die Regression aufgrund der eingeschränkten Voraussagewahrscheinlichkeit des rCBF aus dem CBF erst bei einer viel größeren Versuchszahl sicherer wird.

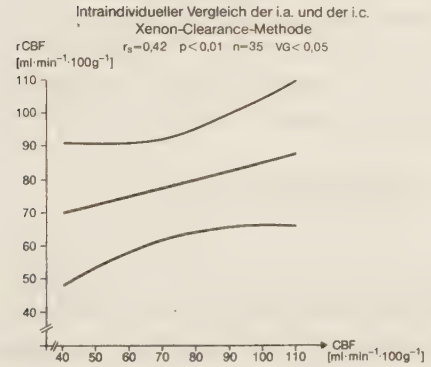


Abb. 17

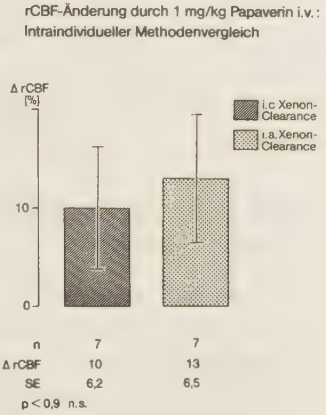


Abb. 18

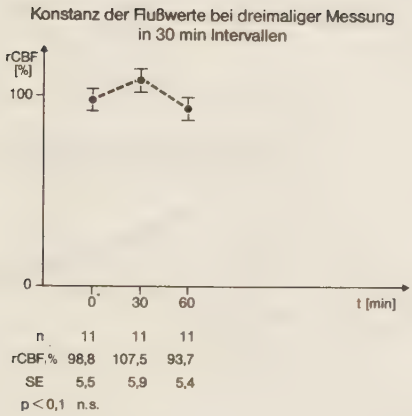
Wie oben beschrieben, wurde auch die durch 1 mg/kg Papaverin gemessene Durchblutungsänderung, wie sie mit beiden Methoden bestimmt wurde, intraindividuell verglichen. Die Durchblutung nahm bei globaler Messung von 48 ml/min/100 g auf 55 ml/min/100 g zu (n=7). Der cortikale rCBF wurde von 49 auf 52 ml/min/100 g gesteigert (n=7). Das ist eine relative Flußänderung von 13 % für die global messende, eine von 10 % für die lokale Methode. Der Unterschied der Mittelwerte ist nicht signifikant (Abb. 18).

Die Ergebnisse der ersten beiden Messungen je Hirnstruktur und Versuchstag weichen etwas von einander ab, das Maß dieser Abweichung prozentual vom gemeinsamen Mittelwert wird als Streuung bezeichnet.
Diese Größe bestimmten wir für beide Meßverfahren getrennt und erhielten für die intra-arterielle Messung eine Varianz von 3,9 % (SE = 0,6, n = 26). Für die intra-cerebrale war sie mit 15 % (SE = 3,9, n = 26) deutlich größer ($p < 0{,}001$). Dennoch unterschieden sie sich bezüglich der absoluten Flußgrößen nicht ($p < 0{,}1$). Die globale Messung ergab einen von CBF 51 ml/min/100 g (n = 52, SE = 1,8), die lokale Messung rCBF 57 ml/min/100 g (n = 52, SE = 3,8, vgl. Anhang II).

4.3.2 Konstanz der Methode bei Meßwiederholungen in kurzen Abständen

Es war zu untersuchen, ob mehrfache Xenon-Applikationen kurzzeitig hintereinander an einem Ort durchgeführt, infolge geweblicher Reaktionen, Flußveränderungen bewirken können. Um diese Frage zu prüfen, wurde in elf Versuchsfolgen dreimal hintereinander jeweils im Abstand von 30 min an derselben Kanüle der cerebrale Fluß bestimmt. Absolut wurden hier durchschnittlich 71, 81 und 70 ml/min/100 g (SE = 7,9, 11,9 und 10,5) gemessen. Relativ zu ihrem gemeinsamen Mittelwert einer Folge wurde der erste zu 98,8 % (SE = 5,5), der zweite zu 107,5 % (SE = 5,9) und der dritte zu 93,7 % (SE = 5,4) bestimmt (Abb. 19). Diese Unterschiede sind auf dem Niveau von p 0,1 nicht signifikant.
Erhöhung der Meßfrequenz im Abstand von 30 min auf 8 führte ebenfalls nicht zu signifikanten Abweichungen (Abb. 20).

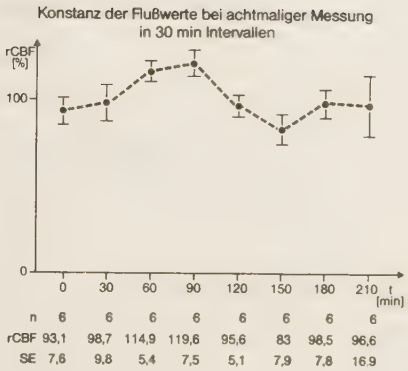
Mehrfache Messungen verändern also den cerebralen Fluß bei der intracerebralen Xenon-Meßmethode nicht.



n	11	11	11
rCBF,%	98,8	107,5	93,7
SE	5,5	5,9	5,4

$p < 0,1$ n.s.

Abb. 19



n	6	6	6	6	6	6	6	6
rCBF	93,1	98,7	114,9	119,6	95,6	83	98,5	96,6
SE	7,6	9,8	5,4	7,5	5,1	7,9	7,8	16.9

$p < 0,1$ n.s.

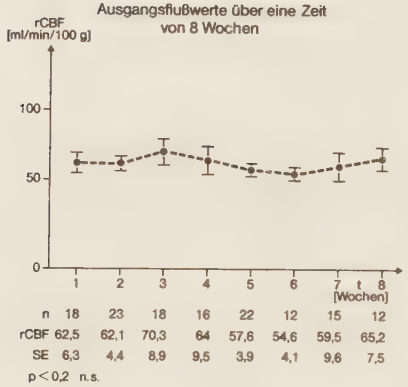
Abb. 2o

4.3.3 Längsschnittuntersuchung über eine Zeit von 8 Wochen

Um festzustellen, inwieweit sich die mit unserer Methode meßbaren Durchblutungswerte über längere Zeit ändern, d.h. inwieweit sie zu Längsschnittuntersuchungen geeignet ist, wurde der cerebrale Fluß an 24 Kanülen von 6 Tieren zum Teil in wöchentlichen Abständen bis zu 8 Wochen lang bestimmt.

Alle Durchblutungswerte wurden nach Sitzungen getrennt zusammengestellt, die so entstehenden Wertekollektive miteinander statistisch verglichen. Die Mittelwerte der Kollektive waren 63, 62, 70, 64, 58, 50, 60 und 65 ml/min/100 g (n=12-23), sie unterschieden sich nicht auf einem Niveau von $p < 0,2$. Ebenso läßt sich, wie aus Abb. 21 zu ersehen ist, keine tendenzielle Änderung erkennen.

Abb. 22 zeigt die Konstanz durch übereinanderprojizierte Auswaschkurven, wie sie eine Kanüle über 8 Wochen liefert.



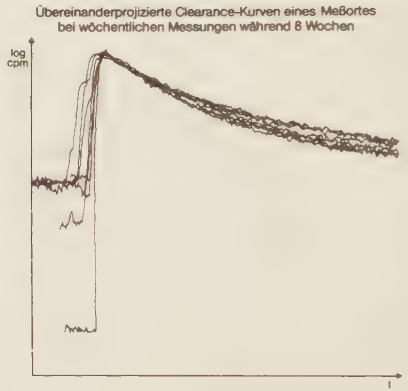


Abb. 21

Abb. 22

4.4 Messung des cerebralen Flusses mit Hilfe der intracerebralen Xenon-Injektion

4.4.1 Vergleich der Durchblutung in verschiedenen Regionen des Cortex

Um festzustellen, ob die verschiedenen Regionen des Cortex der Katze unter unseren Bedingungen unterschiedlich durchblutet werden, wurde für jeden gemessenen Cortex-Abschnitt der durchschnittliche Fluß aller Katzen berechnet. Nicht berücksichtigt wurden die in der weißen Substanz liegenden Kanülen. Es ergaben sich folgende Werte:

		rCBF	SE	n
Katze 1-7:		(ml/min/100g)		
gyrus sigmoideus post.	re	55,4	2,9	5
	li	61,9	17	4
gyrus suprasilvius	re	56,3	13	3
	li	69,2	6,3	5
Katze 8-13:				
gyrus alealis	re	66,6	12,1	5
	li	54,7	7,9	4
gyrus suprasilvius	re	59,6	5,6	5
	li	55,0	6,5	5

Diese Unterschiede sind nicht signifikant ($p < 0,1$)

4.4.2 Einfluß von Blutdruckschwankungen auf die cerebrale Durchblutung, gemessen mit der intrecerebralen Xenon-Methode

Um zu demonstrieren, daß die Autoregulation unter unseren Versuchsbedingungen erhalten war, wurde der cerebrale Fluß während Blutdruckschwankungen bei einem Tier mit flacher Narkosmessen. Die erhaltenen Werte sind in Abb. 23 eingetrageund zeigen, daß der gemessene cerebrale Fluß in dem von uns bestimmten Bereich trotz der großen Blutdruckunterschiede konstant bleibt.

4.4.3 Einfluß von Veränderungen des p_aCO_2 auf den cerebralen Fluß, gemessen mit der intracerebralen Xenon-Methode

Es war weiterhin zu prüfen, ob die Fähigkeit der lokalen Gefäße auf Änderung des p_aCO_2 zu reagieren unter unseren Bedingungen erhalten ist.

In aufeinanderfolgenden Wertepaaren mit jeweils um mindestens 0,5 mmHg unterschiedlichen p_aCO_2 wurde diese Frage untersucht. Derjenige Fluß, der bei dem geringeren Kohlendioxiddruck gemessen wurde, wurde einem Wertekollektiv "1", (mittlerer p_aCO_2 = 29,1), der Fluß bei höheren p_aCO_2 einem Kollektiv "2" zugeordet (mittlerer p_aCO_2 = 31,4). Die durchschnittliche Differenz zwischen beiden Kollektiven (32 Wertepaare) war 2,3 mmHg p_aCO_2, SE = 0,3. Unter diesen Bedingungen stieg der mit Hilfe der intrecerebralen Methode gemessene Fluß von 61 ml/min/100 g (SE = 4,4) (Wertekollektiv "1") auf 70 ml/min 100 g (SE = 5,5) (Wertekollektiv "2"). Dies ist, paarweise berechnet, eine Flußzunahme um +20 % (SE = 7,3) des Ausgangswertes, was größer als erwartet ist.

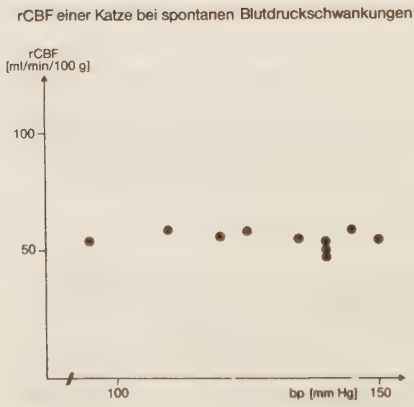


Abb. 23

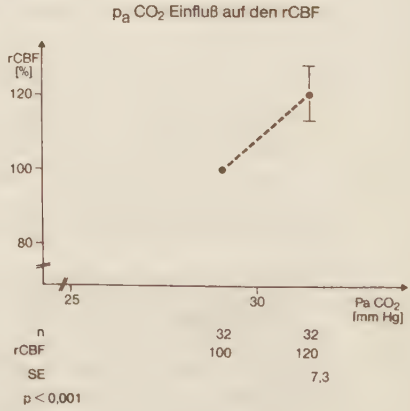


Abb. 24

Dieser Anstieg ist auf dem Niveau von $p < 0{,}001$ signifikant (Abb. 24), d.h., daß die Reaktivität gegen CO_2-Schwankungen unter unseren Versuchsbedingungen voll erhalten ist.
Der Korrekturfaktor von 1,04 $mmHg^{-1} P_aCO_2$ (49) wurde in dieser Arbeit verwendet, um die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse zu denen der Literatur zu sichern.

5. EINFLUß VON PHARMAKA AUF DEN CEREBRALEN FLUß GEMESSEN MIT DER INTRACEREBRAL APPLIZIERENDEN METHODE

5.1 Einfluß von Ketamin

Wie unter 3.1 beschrieben, wurden sämtliche Untersuchungen in Ketamin-Anaesthesie durchgeführt. Um den Einfluß von Ketamin auf die cerebrale Durchblutung unter unseren Bedingungen zu prüfen, wurde der Fluß mit Hilfe intracorticaler Kanülen während und 30 min nach dem Absetzen der Ketamin-Infusion gemessen. Dabei wurde der p_aCO_2 konstant gehalten.
In 9 Versuchen an 7 Tieren nahm der Fluß von durchschnittlich 48 ml/min/100 g (SE = 6,1) auf 45 ml/min/100 g (SE = 6,1) nach Absetzen der Anaesthesie ab. Bei paarweiser Berechnung der Flußänderung geht, nach Absetzen der Ketamin-Infusion, die Durchblutung auf 95 % (Abb. 25) zurück. Dieser Wert ist auf dem Niveau von $p < 0{,}3$ nicht signifikant.

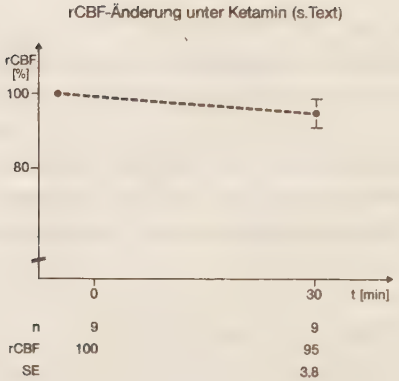
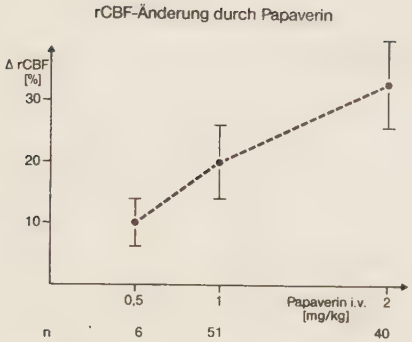


Abb. 25

5.2. Einfluß von Papaverin

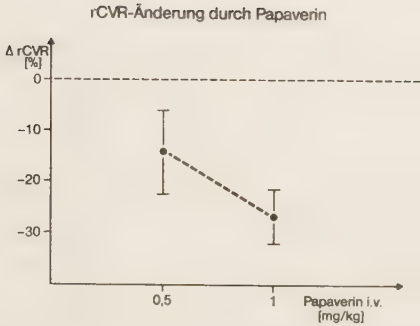
5.2.1 Querschnitt-Untersuchungen von Papaverin

Unter Ketamin-Anaesthesie wurde Papaverin in Dosen von 0,5, 1 und 2 mg/kg i.v. appliziert. Die Flußmessung erfolgt 1 min nach der Zufuhr.
0,5 mg/kg erhöhten den cortical gemessenen Fluß durchschnittlich von 66 auf 74 ml/min/100 g (n = 6), dies entspricht einer Steigerung um 10 % des Ausgangswertes ($p < 0,05$). 1 mg/kg erhöhte den Fluß von 68 auf 76 ml/min/100 g (n = 51). Bei paarweiser relativer Berechnung der Flußänderung ergibt sich eine durchschnittliche Flußzunahme um 20 % ($p < 0,01$). 2 mg/kg Papaverin i.v. erhöhten den Vorwert von 65 ml/min/100 g auf 77 ml/min/100 g, d.h. um 33 % ($p < 0,01$) (Abb. 26). Rechnet man aus den vorhandenen rCBF und Blutdruckdaten den Einfluß von Papaverin auf den regionalen cerebrovasculären Widerstand (rCVR), bei Korrektur auf einen gemeinsamen p_aCO_2 von 30 mmHg (43), so ergibt sich eine Abnahme des rCVR auf 90 % nach 0,5 und 76 % nach 1 mg/kg Papaverin. Diese Ergebnisse sind auf dem Niveau von $p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$ signifikant. Da die rCVR Abnahme unter der Papaverin-Wirkung



n	6	51	40
Δ rCBF	10	20	33
SE	4,1	6	7,2
p<	0,05	0,01	0,01

Abb. 26



n	6	20
Δ rCVR	-14	-27
SE	8,1	5,1
p<	0,05	0,01

Abb. 27

stärker ausgeprägt ist (86 % bzw. 73 % des Ausgangswertes), wenn die Korrektur des p_aCO_2 unterbleibt (Abb. 27), kann entnommen werden, daß Papaverin den p_aCO_2 erhöht. Diesen Effekt zeigen auch die Messungen der endexspiratorischen CO_2 Relativvolumina. Der aus einer Registrierung berechnete p_aCO_2 nach Gabe von 2 mg/kg Papaverin i.v. (Abb. 28) zeigt nach einer Latenz einen Anstieg um ca. 5 mmHg und einen Rückgang auf den Ausgangswert nach 2 1/2 Minuten.

Geplant war weiterhin, Papaverin hinsichtlich seiner Wirkung auf den rCBF, je nachdem sie von der endothelialen oder adventitiellen Gefäßseite her appliziert werden, zu vergleichen.

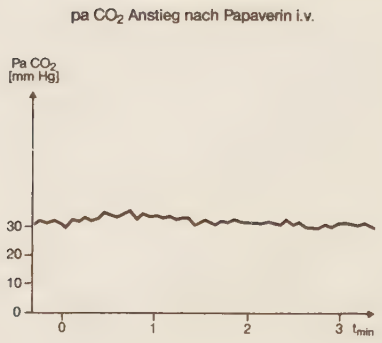


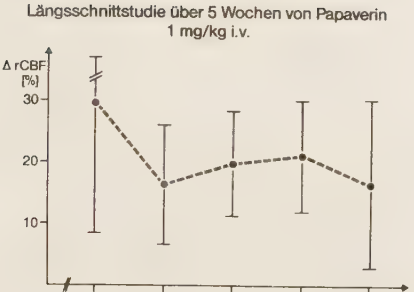
Abb. 28

Hierzu wurde 1 mg Papaverin in 10 µl physiologischer Kochsalzlösung durch die Meßkanüle injiziert, eine Minute später wurde der Fluß gemessen.

Die durchschnittliche Durchblutung bei Leerwertmessungen war 55 ml/min/100 g. Sie stieg nach Applikation auf 108 ml/min/100 g. Dem entspricht eine Durchblutungssteigerung von 112% ($n = 8$, $p < 0{,}01$).

5.2.2 Längsschnitt-Untersuchung der Wirkung von 1 mg/kg Papaverin i.v.

Ob bei wiederholten Papaverin-Gaben eine Wirkungsabnahme auftritt, wurde geprüft, indem die Substanz in wöchentlichen Abständen über 5 Wochen bei 4 Tieren appliziert wurde. Es wurde an 6 bis 9 Kanülen gemessen. Wie man aus der Abbildung 29 entnehmen kann, bleibt die Wirkung während der ganzen Versuchsdauer konstant.



n	7	8	8	9	6
Δ rCBF	29,8	16,8	19,8	20,7	16,7
SE	21,8	9,9	8,5	9,0	13,8
p<0,9	n.s.				

Abb. 29

5.3+ Einfluß von Nimodipine (BAY e 9736) auf die cortikale Durchblutung

Nimodipine (BAY e 9736) (Abb. 30) ist ein Calcium-Antagonist mit prädilektiver Wirkung auf cerebrale Gefäße (25,26,27,57). Nachdem wir durch eine Infusion von 0,4 µg/kg/min und 2,4 µg/kg/min Substanz mit der i.a. Methode eine Steigerung der Gesamthirndurchblutung um 20 % resp. 36 % fanden, war es interessant zu prüfen, wie stark der Effekt speziell auf die cortikale Perfusion ist.

Es wurden 0,5 µg/kg/min und 2 µg/kg/min 20 min lang infundiert, die Messung erfolgte 10 min nach Infusionsbeginn.

+Auszugsweise vorgetragen auf dem Satellite Sympos.of the XXVIII Int.Congress of Physiological Sciences (14)

Nimodipine = Bay e 9736

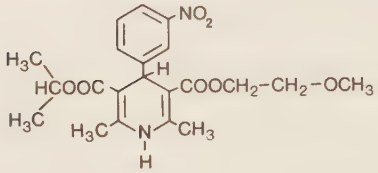


Abb. 3o

Der rCBF wurde im Cortex von 39 (SE = 4,5) auf 50 (SE = 6,2) bzw. 48 ml/min/100 g (SE = 7,6) erhöht (H/A-Formel). Berechnet man die relative Zunahme, so erhält man eine Steigerung auf 129 % bzw. 121 % (Abb. 31). Diese Änderungen sind auf dem Niveau $p \leq 0,5$ bzw. $\leq 0,1$ signifikant ($n = 6$).

Bei der Dosis von 2 µg/kg/min wurde eine leichte Blutdruckdepression gefunden, der rCBF zeigte gegenüber der kleineren Dosis keine weitere Steigung (Blutdruckwerte: siehe Anhang II). Im Unterschied zum rCBF nahm der Widerstand auch bei dieser Dosis noch weiter ab. Es gab der rCVR von 3,8 auf 3,1 mmHg/ml/min/100 g für 0,5 µg/kg/min bzw. von 3,8 auf 2,9 mmHg/ml/min/100 g nach. Dies entspricht einer relativen Verminderung auf 80 % bzw. 74 % des Kontrollwertes und ist damit auch dosisabhängig (Abb. 32) ($p \leq 0,05$).

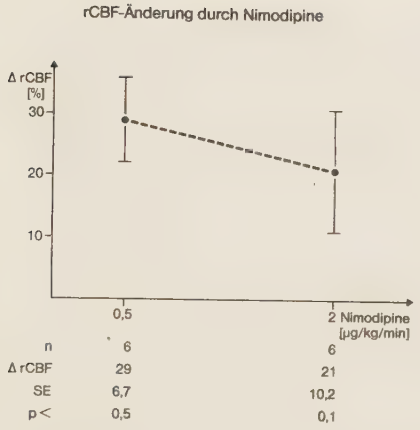


Abb. 31

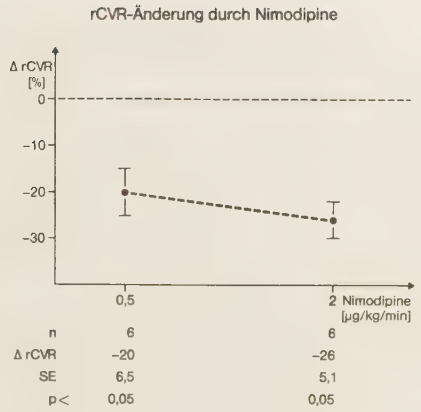


Abb. 32

Eine rCBF Untersuchung nach intraparenchymaler Applikation, wie bei Papaverin durchgeführt, war wegen Schwerlösligkeit nicht möglich.

6. DISKUSSION

Für pharmakologische Untersuchungen der lokalen Hirndurchblutung sind wiederholte und quantitative Messungen des rCBF notwendig. Die H_2-Clearance-Methode ist für akute und chronische Untersuchungen etabliert. Sie hat jedoch kein verbreitetes analoges kinisches Verfahren, was sich auch aus ethischen Gründen meist verbieten wird. Weiterhin bedürfen die H_2-Elektroden einer individuellen Eichung mit einer anderen Methodeund, es ist die örtliche und zeitliche Varianz der Ergebnisse sehr groß (38, S.36 ff) Eine Korrelation zum CBF besteht nicht immer (a.a.O. S.53).

In der Klinik hat sich in den letzten Jahren die Xe-133-Clearance-Methode zur Messung des cerebralen Blutflusses durchgesetzt .Schon 195o (3) wurden Versuche berichtet,durch lokale,intracerebrale Injektion radioaktiver Träger den lokalen Blutfluss zu messen.Die hier verwendeten Träger diffundierten jedoch schlecht,sodaß erst mit der Einführung radioaktiver Edelgase als Signalträger(8,44) gute Ergebnisse erzielt wurden.Hier war jedoch nur eine Messung an einem Ort des Gehirnes möglich,wodurch eine Bestimmung des Zeit-Wirkungsverlaufes von Pharmaka,umso weniger der subakuter Dosierungsschemata,nicht möglich war.

Einen entscheidenden Schritt weiter ging 1972 ROSENDORFF (54) als er im akuten Versuch die Injektionskanülen fest mit dem Schädel verband und so am gleichen Ort wiederholt den Fluß bestimmte. Sein Verfahren litt jedoch darunter,daß er nur ein Signal-Rausch-Verhältnis von 2:1 erzielte,was bei weitem zu gering ist,um eine zuverlässige Flußberechnung zu erlauben (47)und daß trotzdem schon die vierte Messung von den vorhergehenden signifikant unterschiedliche Ergebnisse lieferte.
Das Neue der hier vorgestellten Methode besteht darin,daß die Untersuchung nicht im akut traumatisierten Gewebe erfolgt,was bei allen bisher beschriebenen Verfahren lokaler radioaktiver Edelgas-clearance der Fall war.Erst durch die zeitliche Trennung von Operation und Untersuchung ist eine wiederholte und sicher quantifizierbare rCBF-Messung möglich.Hieraus,und aus der Existenz eines korrespondierenden und üblichen klinischen Verfahrens,erhält sie ihre pharmakologische Relevanz

Das Prinzip der Methode besteht darin, stereotaktisch durch die Calvaria Kanülen intracortical einzuführen und einheilen zu lassen. 133-Xenon kann durch diese Kanülen in das Gewebe injiziert werden und die Aus-

waschkurve durch Detektoren in gleicher Weise gemessen werden, wie dies bei intraarterieller Zufuhr möglich ist.

Durch gleichzeitige Implantation eines Aortendauerkatheters ist es möglich, den Blutdruck zu überwachen und die intracerebralen Gefäßwiderstände zu errechnen.
In umfangreichen Voruntersuchungen wurde die Genauigkeit der stereotaktischen Implantation der Injektionskanülen geprüft, am histologischen Präparat wurden die Koordinaten des Injektionsortes ausgemessen. Von 52 Kanülen lagen 50 lege artis in der grauen Substanz. Die durchschnittliche Abweichung betrug 0,58 mm für den occipitalen und 1,34 mm für den frontalen Cortex. Diese Zielgenauigkeit ist größer als z.B. von Reinoso-Suarez bei der Implantation von corticalen Elektroden angenommen wurde.
Die größere Varianz bei den frontalen Meßorten ist darauf zurückzuführen, daß Abweichungen der Proportionen zwischen por.acust.ext. und den unteren Rändern der Orbita eine Nickbewegung um die durch die Gehörgänge gehende Achse bewirken, welche sich bei dem horizontal fixierten Sockel umso deutlicher auswirken, je weiter das Ziel von dieser Achse entfernt liegt.
Als frühzeitige Implantationskontrolle für cortikale Kanülen ist die Auswaschkurve selbst am geeignesten. Weder die Röntgenkontrolle, noch das Ausmessen der dura mater bringen Vorteile. Es könnte lediglich die Röntgenbestimmung sich bei Kanülen in tieferen Hirnstrukturen bewähren, da der Fehler dieser Methode konstant bliebe, jedoch der Implantationsfehler geometrisch bedingt zunähme. Die Lokalisationen unserer tiefen Kanülen konnten leider nicht ausgewertet werden.
Die Zufuhr des radioaktiven Xenons ist unkritisch, wenn man die Injektionsvolumina zwischen 7-20 µl und die In-

jektionsgeschwindigkeit innerhalb 1-4 sec hält. In diesem Bereich wird das Meßergebnis durch die Injektionstechnik nicht beeinflußt.
Ungefähr 90 % der corticalen Messungen waren während der Meßdauer rein monoexponentielle Auswaschvorgänge. Die restlichen 10 % begannen deutlich monoexponentiell, um sodann aber von einem zweiten Vorgang überlagert zu werden.
Für die letzteren Fälle wurde der Fluß für beide Kompartimente bestimmt, es zeigte sich erwartungsgemäß eine negative Korrelation zwischen den zugehörigen Flußgrößen (4.2.2) Der Auswaschvorgang beginnt in der grauen Substanz und bildet das zuerst gemessene Kompartiment. Es ist immer das mit der größeren Durchblutung. Unterstellt man dem Xenon im Hirngewebe eine bestimmte Diffusionskonstante, so wird es sich vom Injektionsort weg verteilen. Wird nun ein sehr großer Fluß in der grauen Substanz angenommen, so wird hierdurch schnell eine große Menge des Trägers abtransportiert. Damit sinkt das Diffusionsgefälle zur weißen Substanz, wodurch bedingt die geringere verbleibende Xenonmenge nun auch langsamer eindiffundiert. Hierdurch wird der Fluß der weißen Substanz, dem zweiten Kompartiment, artefiziell geringer gemessen. Ist dagegen der Fluß im Cortex geringer, so kehren sich die Verhältnisse um, der Fluß in der weißen Substanz wird als größer bestimmt. Da nun aber die Durchblutungszunahme der grauen und der weißen Substanz konsensuell ist, oder, wie andere Untersucher fanden, bis zu einem bestimmten Wert konsensuell, darauf aber nur der Fluß der grauen Substanz zunimmt (19), so sind die hier gefundenen negativ korellierten CBF-Werte beider Kompartimente ein Hinweis auf die artefizielle Verzerrung der Meßergebnisse von Räumen, die nicht primär gemessen werden. Hieraus wird ebenfalls deutlich, daß das Volumen des in die Messung einbezogenen Raumes von dessen Durchblutungsgröße abhängt.

Aus den Werten der übrigen, monoexponentiellen Auswaschvorgänge konnte eine genügende Anzahl von Messungen gewonnen werden, um hieraus Hinweise auf den bei normalen Durchblutungsverhältnissen einbezogenen Raum zu gewinnen:

Hypothetisch müßte der Auswaschvorgang eines homogenen Gewebes mit homogener Durchblutung rein monoexponentiell sein. Der in die graue Substanz injizierte Träger unterliegt zunächst auch diesem Vorgang, um dann aber nach einer bestimmten Zeit gestört zu werden. Diese Störung kann nicht als von weit entfernten Geweben hervorgerufen betrachtet werden, da der Injektionsvorgang ja lokal und der Rezirkulationsfehler minimal ist (4.2.3). Die Störung muß also erklärt werden durch ein Einbeziehen angrenzender Strukturen in den Auswaschprozess, welche im Anfang noch nicht erfasst wurden, d.h. der weißen Substanz und der das Hirn umgebenden Strukturen. Je weiter diese Gewebe vom Injektionsort entfernt sind, umso später müßte mit der von ihnen verursachten Störung gerechnet werden.

Es wurde der histologisch gemessene Abstand zwischen dem Injektionsort und der weißen Substanz mit der Dauer der ungestörten monoexponentiellen Clearance korreliert. Nähert sich der Injektionsort der Weißen Substanz, so tritt die Störung erwartungsgemäß früher ein. Entfernt er sich über 1 mm von dieser, so nähert er sich nun, bei einer durchschnittlichen Cortexdicke von 2,4 mm, dem Liquor-Raum, von dem bekannt ist, daß er Xenon in hohem Maße absorbiert (1) und somit frühzeitig den Auswaschvorgang bremst.
Mit aller Vorsicht könnte man aus den gefundenen Werten (4.2.2.2) entnehmen, daß nach 3 min eine 0,5 mm entfernte Struktur von der Messung miterfaßt wird.

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann also der nach drei Minuten erfasste Raum auf ca. 1 mm^3 geschätzt werden.

Ursache für den gelegentlich auftretenden mechanischen Widerstand bei der Injektion von Xenon (4.2.4.1) sind Narbenbildungen, die histologisch nachgewiesen wurden. Hierfür spricht nicht nur, daß diese Veränderungen in jedem Fall erst nach der 6. Woche post op. auftraten, sondern auch, daß es z.T. nach Überwinden der Resistenz möglich war, einen völlig normalen Fluß zu bestimmen. In 1 % der Messungen wurde ein auf 20-30 % verminderter rCBF gemessen. Es zeigt sich jedoch eine von Woche zu Woche steigende Tendenz zur Normalisierung der Flußgrößen, welche nach 2-3 Wochen abgeschlossen war. Das Auftreten dieser Meßstörungen scheint traumatisch bedingt zu sein.
Histologisch zeigt das Hirngewebe auf den Fremdkörperreiz eine chronisch entzündliche Reaktion, Narbenbildung und gelegentlich Blutungszeichen. (4.2.5) Daß diese jedoch die Genauigkeit der Meßmethode nicht beeinträchtigen, ist aus den Flußmessungen zu entnehmen, welche 10-11 Wochen nach der Operation durchgeführt wurden. Weder der Ausgangsfluß noch die Reaktion auf Papaverin (5.2) zeigten andere Ergebnisse als sie mit der i.a. Methode erhalten wurden (4.3.1). Offensichtlich ist der räumliche Anteil des veränderten Gewebes am gesamten in die Messung einbezogenen Raum zu gering um sich nachteilig auszuwirken.
Um zu prüfen, ob die durch intracorticale ^{133}Xe-Injektion bestimmten Flußwerte mit denen nach i.a. Zufuhr übereinstimmen, wurde im Abstand von 10 min der Fluß nach der hier vorgestellten Methode und dann mittels intraarteriell appliziertem Xenon bestimmt. Die so gemessenen mittleren Durchblutungsgrößen stimmen sehr gut überein, ebenso,

wie die Durchblutungssteigerung durch Papaverin übereinstimmend gemessen wird (4.3.1.). Die Streuung der Ergebnisse ist für lokal messende Methoden immer größer als für solche, die größere Räume erfassen. Die i.c. Methode zeigte für zwei Messungen eine Abweichung von 15 % (4.3.1) gegenüber 4 % für die global messende. Damit ist die Abweichung noch klein genug, um funktionell relevante und reproduzierbare Ergebnisse zu liefern.
Der rCBF-Wert korreliert signifikant (p o,o1) mit dem i.a. gemessenen globalen Fluß.Wie erwartet ist die Regression beider Parameter mit einer für p o,o5 weiten Vertrauensgrenze errechnet, da beide Kollektive zu wenig Meßwerte aus dem Randbereich aufweisen und natürlich die Voraussage des rCBF aus dem CBF aus physiologischen und narkosebedingten Gründen nur bedingt möglich ist(38).

Eine achtmalige Meßwiederholung mit einer Frequenz von 30 min zeigte, daß sich die Ergebnisse nicht signifikant voneinander unterscheiden und auch keinen Trend einer Veränderung erkennen lassen. (4.4.2) Einige Messungen lassen auch nach neun und zehnmaliger Messung keine Differenzen deutlich werden. Damit ist gegenüber einer Beschreibung von wiederholter lokaler intracerebraler rCBF-Messung, bei welcher schon die vierte Bestimmung sich signifikant von den vorhergehenden unterscheidet (49), ein deutlicher Fortschritt erzielt worden.
Der Grund für diese Verbesserung ist darin zu finden, daß hier die akute Traumatisierung des Gesamtorganismus (Operationsfolgen) und der Hirnstruktur zeitlich vom Meßvorgang getrennt wird.

Die verbleibende Irritation durch den Injektionsvorgang (7-20 µl) wird vom Gehirn offensichtlich gut toleriert. Für eine Methode, die auch zu Längsschnittstudien herangezogen werden soll, muß ausgeschlossen sein, daß langfristige, systemimmanente Veränderungen des Organismus die Ausgangslagen verändern. Der "Ausgangsfluß" war bei wöchentlicher Kontrolle über 2 Monate konstant (4.3.3), die Reaktion auf Papaverin war in den Sitzungen der geprüften Wochen, 3 bis 7, gleichbleibend (5.2.2).

Auf Blutdruckänderung, sowie auf Verschiebung des p_aCO_2, reagieren Regelkreise mit einer Änderung des Blutflusses. Der Erhalt dieser beiden Funktionen konnte ebenso nachgewiesen werden (4.4.2 und 4.4.3). Die für einen unterschiedlichen p_aCO_2 von 2,3 mmHg gefundene rCBF Zunahme um 20,3 % ist deutlich größer als erwartet.

Nachdem die Richtigkeit und die lang- und kurzfristige Reproduzierbarkeit ebenso nachgewiesen wurde wie die erhaltene Regulationsfähigkeit auf Blutdruck und P_aCO_2-Änderungen, konnte dieses Verfahren als Methode angesprochen werden. Es wurden die Effekte dreier Pharmaka auf die cortikale Hirndurchblutung gemessen.
Das hier zur Narkose herangezogene Ketamin soll eine CBF-steigernde Wirkung haben (53). Tatsächlich fanden wir 30 min nach Absetzen der Ketamininfusion einen verminderten rCBF. Dieses Ergebnis stimmt gut mit der Literatur überein.
Für Papaverin konnte eine dosisabhängige Durchblutungszunahme und rCVR-Abnahme nachgewiesen werden.

Die kontinuierliche p_aCO_2 Messung zeigt nach Papaverin einen Anstieg, dessen Dauer dem der Wirkdauer des Medikamentes entspricht. Ein Vergleich der rCVR, welche einmal mit, einmal ohne p_aCO_2 korrigierten Flußwerten errechnet wurden, zeigt, daß nach seiner rechnerischen Elimination noch eine deutliche Wirkung verbleibt, er also nicht für die Gesamtwirkung der rCVR-Abnahme verantwortlich ist. Es konnte gezeigt werden, daß Papaverin über 5 Wochen wiederholt in der Dosis 1 mg/kg i.v. gegeben, über diese Zeit keine Änderung des Effektes zeigt (5.2.1).

Der Nachweis, daß Papaverin auch von der adventitiellen Seite her seine durchblutungssteigernde Wirkung entfalten kann, konnte ebenfalls erbracht werden (5.2.1).

Die Substanz Nimodipine (BAY e 9736) wurde in zwei verschiedenen Dosen gegeben, der cortikale Gefäßwiderstand nahm bei beiden dosisabhängig und signifikant ab. Es

trat bei der größeren Dosierung von 2 µg/kg/min eine Blutdruckverminderung auf, so daß gegenüber der Gabe von 0,5 µg/kg/min keine weitere Steigerung des Blutflusses gemessen werden konnte.

Da die Flußsteigerung, die wir für 0,5 und 2 µg/kg/min für die graue Substanz gefunden haben in der gleichen Größenordnung wie die mittels intra-arterieller Xenongabe als Gesamthirndurchblutung an der Katze mit einer Dauerinfusion von 0,4 und 2,4 µg/kg/min gemessenen liegen, konnten wir zeigen, daß Nimodipine tatsächlich den Fluß in der grauen Substanz steigert.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird eine Methode zur Messung der Hirndurchblutung vorgestellt, welche auf dem Prinzip der Xenonclearance basiert und regional zuordnungsfähige Ergebnisse liefert.

An einem Tag sind häufige Meßwiederholungen möglich, da das Tier überlebt, sind Längsschnittstudien durchführbar.

Der p_aCO_2 wird aus der endexspiratorischen Luft bestimmt, ein implantierter Aortenkatheter erlaubt die Kontrolle von Blutdruck, Herzfrequenz und die Entnahme von Blutproben.

Die Richtigkeit und Reproduzierbarkeit der Methode wird gezeigt.

Die Regulationsfähigkeit auf Blutdruckschwankungen und des p_aCO_2 bleibt erhalten. Histologisch gefundene Reaktionen (Entzündungen, Narbenbildungen) beeinträchtigen die Methode nicht.

Als Fehler treten in 2 % der Messungen Narben als Injektionshindernis und in 1 % als eine plötzliche Perfusionsminderung auf. Letztere wird durch Mikroblutungen oder Vasospasmen verursacht.

Es wurde für Ketamin eine Steigerung des rCBF gezeigt, Papaverin zeigte für 0,5, 1 und 2 mgKG eine dosisabhängige Zunahme des rCBF und Verminderung des CVR, die Steigerung durch die mittlere Dosis war über 5 Wochen gleichbleibend.

Ein Teil der Durchblutungssteigerung von Papaverin wird durch eine Zunahme des p_aCO_2 verursacht, was hier erstmals gezeigt werden konnte.

Papaverin entfaltet seine Wirkung sowohl vom Gefäßlumen aus, als auch bei Applikation von der adventitiellen Seite her.

Nimodipine zeigte in zwei Dosierungen 0,5 und 2 µg/kg/min, eine dosisabhängige Abnahme des rCVR im Cortex. 2 µg/kg/min bewirkten eine leichte Blutdruckdepression.

Die von uns entwickelte Methode eignet sich für wiederholte rCBF-Messungen am gleichen Tier an einer immer gleichen Meßstelle. Das Fehlen einer akuten Traumatisierung schließt die daraus entstehenden Artefakte aus und ermöglicht auch Versuche am wachen Tier. Frei von Narkose-Artefakten können so funktionelle Einflüsse auf die jeweilige Hirnstruktur festgestellt werden. Es sind intraindividuelle Vergleiche möglich, die mit einer geringeren Streuung belastet sind als die interindividuellen der i.a. Methode. Die Zuordnung der Auswaschkurve zu einer interessierenden Hirnstruktur ist eindeutig. Meßartefakte der i.a. Methode wie die größere Rezirkulation und die Auswaschvorgänge kontaminierter extracerebraler Gewebe werden vermieden.

Bibliographie

1 ALMAN, R.W., BESSMANN, A.M., HAYES, G.J., FAZEKAS, J.F.: Influence of cerebrospinal fluid upon cerebral blood flow determination. J.Lab.clin.Med. 39:752 (1952)

2 AUSTIN,G., LAFFIN,D., HAYWARD, W.: In: Blood Flow and Metabolism in the Brain, Hrsg.: Harper, Jennett, Miller, Rowan. Churchill Livingstone, 8.25-8.29 (1976)

3 BOATMAN,J.B., KENDRUCK,T.R., FRANKE, F.R., MOSEG, C.: The use of radioactive iodine, radioactive phosphorus and radioactive sodium in the determination of cerebral and muscle clearance. J.Lab.clin.Med. 36:456 (1950)

4 BOYSEN,G., LADEGUARD-PEDERSEN,H.J., HENRIKSEN,H., et al.: Effect of PaCO2 on regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid clamping. Anesthesiology 35:286-301, (1971).

5 EICHLING,J.O., TER-POGOSSIAN,M.M.: Mothodological Shortcomings of the ^{133}Xe inhalation technique of Measuring rCBF. Acta Neurol.Scan.Suppl.64 Vol 56, 464 ff (1977).

6 EKLØf,B., INGVAR,D.H., KAGSTRØM,E., OLIN,T.: Persistance of cerebral blood flow autoregulation following chronic bilateral cervical sympathectomie in the monkey. Acta physiol.scand.82:172-176 (1971)

7 EKSTRØM-JODAL,B.: Effect of increased venous pressure on cerebral blood flow in dogs. Acta physiol.scand.Suppl. 350:51-61, (1970)

8 ESPAGNO,J., LAZORTHES,Y.: Measurement of regional cerebral blood flow in man by local injections of Xenon-133. Acta neurol.scand.Suppl. 14:58-62 (1965)

9 FIESCHI,C., AGNOLI,A., BOZZAO, L.: Blood flow measurements in the brain of cats by analysis of the clearance curves of hydrogen gas with implanted electrodes and of ^{85}Kr with external counting of gamma activity. In: Scientific and clinical research of the cerebral blood circulation. Hrsg.: EICHHORN O., LECHNER H., AUELL K-H., HOLLINEK, Wien (1964)

10 FIESCHI,C., AGNOLI,A., BATTISTINI,N., BOZZAO,L., PRENCIPE,M.:
Regional cerebral blood flow in patients with brain infarcts. A. study with th Kr-85 clearance technique. Arch.Neurol. (Chic.) 15:653-663 (1966)

11 FREEMAN,J., INGVAR,D.H.: Elimination by hypoxia of cerebral blood flow autoregulation and EEG relationship.
Exp.Brain.Res. 5, 61-71

12 HÄGGENDAL,E., NILSSON, N.J., NORBACK, B.: On the components of Kr^{85} clearance curves from the brain of the dog.
Acta physiol.scand. 66, Suppl. 258: 5-25 (1965)

13 HAINING,J.L.,TURNER,M.D.,PANTALL,M.:Measurement of local cerebral blood flow in the unanesthethetized rat using a hydrogen clearance method.
Circulation Res.,23:313-323 (1968)

14 HERRMANN,K,HOFFMEISTER,F,:Effect of Papaverine and Nimodipine on the rCVR in Grey Matter of Cats in:Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cerebrovasular Disorders.
Hrsg.:BETZ,E,.GROTE,J.,HEUSER,D.,WÜLLENWEBER,R.,
Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden (198o)

15 HEISS,W-D.,HAYAKAWA,R.,WALTZ,A.G.:Patterns of changes of blood flow and relationships to infarction in experimental cerebral ischaemia.
Stroke 7:454-459 (1976)

16 HESS,W.R.: Die Methodik der lokalisierten Reizung und Ausschaltung subcortikaler Hirnabschnitte.
Georg Thieme-Verlag Leipzig (1932)

17 HØEDT-RASMUSSEN,K., SVEINSDOTTIR,E., LASSEN, N.N.: Regional cerebral blood flow in man determined by intra-arterial injection of radioactive inert gas.
Circulation Research 18: 237-247 (1966)

18 HØEDT-RASMUSSEN,K., SKINHØJ,E.: In vivo measurement of the relative weights of the gray and the white matter in the human brain. Neurology (Minneap) 16: 515-520 (1966)

19 HØEDT-RASMUSSEN,K.: Regional cerebral blood flow.
Acta neurol.scan. 43, Suppl. 27. (1967)

20 HØEDT-RASMUSSEN,K., SKINHØJ,E., PAULSON,O. et al.: Regional blood flow in the normal cerebral hemisphere. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 32:367-378 (1969)

21 HYMAN,C., STONE,A., SOSNOW,M.: Application of tissue clearance technics in small animals. Proc.Soc. exp.Biol.a.Med.83: 643 (1953)

22 INGVAR,D.h., LASSEN,N.A.: Regional blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton 85. Acta physiol.scand. 54: 325-338 (1962)

23 INGVAR,D.H., LUNDMARK,T.H., RISBERG,J., SABSAY,E.V., BURKLINT,U., SUNDELIN,S.: Recording of multiple clearance curves by means of a magnet core memory. Scand.J.clin.Lab.Invest.Suppl. 102:11/I (1968)

24 JAMES,I.M., MILLAR,R.A., PURVES,M.J.: Observations on the extrinsic neural control of cerebral blood flow in the baboon, Circulat.Res. 25: 77-93 (1969)

25 KAZDA,S.: Persönliche Mitteilung (1980)

26 KAZDA,S., HOFFMEISTER,F.: Effect of some cerebral vasodilators on the postischaemic impaired cerebral perfusion in cats. Arch.Pharmacol.Suppl. 307, R 43 (1979)

27 KAZDA, S., HOFFMEISTER,F., GARTHOFF,B., TOWART, R.: Prevention of the postischaemic impaired reperfusion of the brain by nimodipine. Acta Neurol.Scan.Suppl.72 Vol 60, 302-303 (1979)

28 KETY, S.S., SCHMIDT,C.F.: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. Amer.J.Physiol. 143: 53-66 (1945)

29 KETY, S.S., SCHMIDT,C.F.: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. J.Clin.Invest. 27: 476-483 (1948)

30 KETY, S.A.: Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive sodium. Amer.Heart.J.: 38: 321-328 (1949)

31 KETY, S.A.: Blood flow in muscle as measured by the clearance of a radioactive substance. Cerebral circulation in: Symposium on circulation and homeostasis. Army Medical Service Graduate School Walter Reed. Army Medical Center 3: 180 (1953)

32 KNAPP,F.M., HYMANN,C., BERCEL,N.A.: A method for the estimation of regional cerebral blood flow. Yale J. Biol.Med. 28, 363-371 (1965)

33 LASSEN,N.A., INGVAR,D.H.: The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton 85. Experientin (Basel) 17: 42-43 (1961)

34 LASSEN,N.A., HØEDT-RASMUSSEN, K., SØRENSEN,S.C., SKINHØJ,E., CRONQUIST,S., BODFORSS,B., INGVAR,D.H.: Regional cerebral blood flow in man determined by Krypton 85 Neurology 13: 719-727 (1963)

35 LASSEN,N.A., Muscle blood flow in normal man and in patients with intermittant claudication evaluated by simultanous 133-Xe and 24 Na clearance. J.clin.Invest. 43: 1805 (1964)

36 LASSEN,N.A.: Preliminary experience with oscilloscope and polaroid camera as recorder unit in a multi-channel scintillation detector instrument. Scand.J.clin.Invest.Suppl. 102:11I (1968)

37 LASSEN,N.A., INGVAR,D.H.: Qualitative und regionale Messung der Hirndurchblutung. In: Der Hirnkreislauf. Thieme Verlag Stuttgart, pp 342 (1972)

38 LENIGER-FOLLERT :Die Sauerstoffversorgung und die Anpassung der Mikrozirkulation an den Sauerstoffbedarf des Gehirncortex Habil.Schrift Bochum (1976)

39 MALLET,B.C., VEALL,N.: Investigation of cerebral blood flow in hypertension, using radioactive Xenon inhalation and extracranial recording. Lanceit: 1081 (1963)

40 MALLET,B.C., VEALL,N.: The measurement of regional cerebral clearance rates in man using Xenon-133 inhalation and extracranial recording. Clin.Sci. 29: 179-191 (1965)

41 MEIER,P., ZIERLER, K.L.: On the theorie of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. J.Appl.Physiol. 6: 731 (1954)

42 MONNIER,M., GANGLOFF, H.,: Atlas for the steroetaxic brain research on the conscious rabbit. Rabbit Brain Research Vol.1 Elsevier, Amsterdam (1961)

43 MORAWETZ,R.B.,DeGIROLAMI,U.,OJEMANN,R.G.,MARCOUX,F.W.,CROWELL,R.M.: Cerebral blood flow determined by hydrogen clearance during middle cerebral artery occlusion in unanesthetized monkeys. Stroke 9: 143-149 (1978)

44 NILSON,N.J.: Observatious on the clearance rate of ß-radiation from Krypton-85 dissolved in saline and white matter of the brain.

45 OBRIST,W.D., THOMPSON,H.E., KING, C.H., WANG,H.S.: Determination of regional cerebral blood flow by inhalation. Circulat.Res.20: 124-134 (1967)

46 OBRIST,W.D., THOMPSON,M.K., Jr., WANG,H.S., WILKINSON,W.E.: Regional cerebral blood-flow estimated by Xenon-133 inhalation. Stroke 6: 245-256 (1975)

47 OECONOMOS,D.: Stochastic analysis and slope determination of linear and semilogarithmic clearance curves respectively. Practical considerations. In: Cerebral Blood Flow, Hrsg.: Brock M. et.al. Springer Verlag, 24-26 (1969)

48 OLESEN,M.: Contralateral focal increase of cerebral blood flow in man during arm work. Brain 94: 635-646 (1971)

49 OLESEN,M., PAULSON,O.B., LASSEN,N.A.: Regional cerebral blood flow in man determined by the initial slope of the clearance of intraarterially injected 133-Xe. Stroke 2: 519-540 (1971)

5o PAULSON,O.B., CRONQUIST, S., RISBERG,J., et al.: Regional cerebral blood flow: A comparison of 8-detector and 16-detector instrumentation. J.Nucl.Med. 10: 164-173 (1969)

51 REINOSO-SUAREZ,F.: Topographischer Hirnatlas für experimental-physiologische Untersuchungen, Hrsg. Merck AG, Darmstadt, (1961)

52 REINVICH,M.: Cerebral circulatory responses to respiratory influences. In: Cerebral vascular diseases VI, Hrsg.: TOOLE,J.F., SIEKERT,R.G., WHISNAT,J.P., Grune & Stratton, NY (1968)

53 RISBERG,J., INGVAR,D.H.: Increase of blood flow in cortical association areas during memorization and abstract thinking. Europ.Neurol.6: 236-241 (1961)

54 ROSENDORFF,C.: The measurement of local cerebral blood flow and the effect of amines. Progress in Brain Research, 35: 115-156 (1972)

55 ROWBOTHAM,G.F., LITTLE,E.: A new concept of the circulation and the circulations of the brain. Brit.J.Surg. 52: 539 ff (1965)

56 SOKOLOFF,L.: Local cerebral circulation at rest and during altered cerebral activity induced by anesthesia or visual stimulation. In:Regional neurochemistry, Hrsg.: KETY,S.s., ELKES,J., Pergamon Press NY, 107-117 (1961)

57 TABADDOR,K., GARDNER,T.J., WALKER,A.E.: Cerebral circulation and metabolism at deep hypothermia. Neurology (Minneap.) 22, 1065-1070 (1972)

58 TAKESHITA,H., OKUDA,Y., SARI,A.: The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. Anesthesiology 36: 69-75 (1972)

59 TOWART,R., KAZDA,S.: Selective inhibition of serotonin-induced contractions of rabbit basilar artery by nimodipine (BAY e 9736), IRCS 8: 206 (1980)

60 VEALL,N., MALLETT,B.C.: The partition of trace amounts of Xenon between human blood and brain tissue at 37°.
C.Phys.in Med. Biol. 10: 375 (1965)

61 WOLFF,H.G.: Zit. nach KETY,S.A., In: Handbook of Physiology III, 1752, Washington (1960)

62 WYPER,D.J., COOKE,M.B.D., ROWAN,J.O.: CBF Measurement in man by injection/inhalation of 133-Xenon. Acta Neurol.scan. 56 Suppl. 64: 484 (1977)

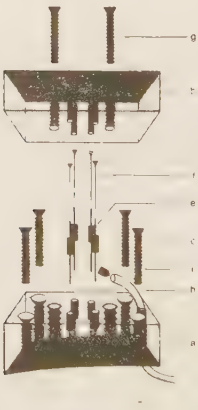
63 ZIERLER,K.L.: Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes. Circulation Research 16: 309-321 (1965)

Anhang I

MATERIAL UND METHODIK

Der Sockel

Der zu implantierende Sockel (Abb. I) stellt eine Modifikation desjenigen von MONNIER u. GANGLOFF (38) dar, welche auf HESS (13) aufbauten. Er besteht aus der Basisplatte a und dem Deckel b, beide sind aus Plexiglas gefertigt. Die Basis weist die Maße 35 x 25 x 10 mm auf. An ihren äußeren



Der Sockel, bestehend aus Basis (a) und Deckel (b). Die Basis wird mit Senkkopfschrauben (c) auf der Calvaria fixiert, sie führt die Injektionskanülen (e). Diese werden zwischen den Versuchtagen mit einem passenden Mandrin (f) verschlossen. Ebenfalls sichtbar ist ein Teil des Aortenkatheters (h) mit dessen Stöpsel (i). Der Deckel wird mit Senkkopfschrauben (g) auf die Basis aufgeschraubt, und schützt so alle Anschlüsse vor Beschädigungen durch das Tier.

Abb. I

Kanten sind Bohrungen zur Aufnahme von Senkkopfschrauben niedergebracht, die den Sockel auf der Calvaria festhalten. In der mittleren Saggitalen enthält er zwei messingarmierte Gewinde, durch welche er während der Operation im Stereotakter fixiert ist, und später zum Aufschrauben des Deckels benutzt werden. Den saggitalen und lateralen Koordinaten der anvisierten Ziele entsprechend sind senkrechte Bohrungen in die Basisplatte niedergebracht, ihr Durchmesser ist cranial

1,7 mm und caudal 0,7 mm. Es entsteht so 3 mm von der Oberfläche eine Schulter, durch welche die Kanülen fixiert werden können.

Die Meßkanülen bestehen aus V2A-Stahlrohr mit einem Außendurchmesser von 0,7 mm, der Innendurchmesser ist 0,4 mm. Ihnen ist ein Messingröhrchen von 1,7 mm Außendurchmesser und 3 mm Länge aufgelötet, so daß cranial ein Stutzen von 4 mm frei bleibt.

Zu jeder Kanüle wird ein passendes Mandrin gearbeitet (f), ein aufgelöteter Messingkopf definiert dessen Endposition. Passend zur Basis ist der Deckel mit 10 mm Höhe gearbeitet, die Stutzen und der Aortenkatheter (h) werden von entsprechenden Bohrungen aufgenommen.

Die Implantation

13 Katzen wurde unter Evipan-Narkose (50 mg/kg/KG initial, Nachinjektionen nach Bedarf) der beschriebene Sockel implantiert (Abb. II). Der Schädel wurde im Stereotakter (la Précision Cinematographique, F) fixiert, die Bezugspunkte waren die pori meati acustici externi und die unteren Ränder der Orbita. Durch die hier eingreifenden Metallstifte und die über die oberen Molaren gegenhaltenden Metallbügel wurde eine sichere Fixierung erzielt. Die durch einen mittleren Saggitalschnitt gespaltene Glabella wurde mobilisiert, das Periost bei 7 Tieren entfernt und bei 6 weitestgehend belassen. Um lokale Druckschäden auszuschließen, wurde nun der kaudale Anteil der Basisplatte individuell auf die jeweilige Calvariaoberfläche hin eingeschliffen und dann mit 4 Messingschrauben in vorgebohrten Löchern auf den Schädel geschraubt.

Abb. II

Nun wurden, unter Schonung der dura mater, die Bohrungen für die Kanülen ausgeführt und dann palpatorisch die Koordinaten der Harten Hirnhaut bestimmt. Kanülen und Mandrin wurden passend eingekürzt, mit einem rotierenden Stein der caudale Abschluß gerundet, um bei dem danach erfolgenden Einführen das Gewebe möglichst wenig zu traumatisieren.

Die Zielkoordinaten waren für die Katzen 1-7 (Gruppe I):

	saggital	lateral	vertikal
gyrus sigmoideus posterior	24	3	24
n. amygdalon	12	9	6
thalamus nucleus centrum med.	7	3	11
gyrus suprasilvius	- 5	5	24

Um sich auf die corticalen Messungen zu konzentrieren und um Platz zur Aufnahme des Aortenkatheters zu gewinnen, waren die Koordinaten für die Katzen 8-13 (Gruppe II):

	saggital	lateral	vertikal
gyrus suprasilvius	12	9	25,5
gyrus alealis	7	3	28,5

Die Glabella wurde um den Sockel locker gerafft und spannungsfrei vernäht, dann mit 1 ml Tardomyocel umspritzt.

Den Tieren der Gruppe II wurde ein Aortenkatheter (TYGON TUBING, flexible plastic, Norton, Akron, Ohio, Form S-54-HL, 0, 025 x 0,053), gefüllt mit 0,5 % Heparinlösung, implantiert. Um Turbulenzen des Blutes und die mechanische Irritation der Gefäßwand durch die flottierende Katheterspitze herabzusetzen, wurde diese konisch gearbeitet. Ventral eingehend wurde dieser über die distal abgebundene a.subclavia sinistra unter Blutdruckkontrolle in das pars descendenz aortae vorgeschoben.
Der Katheter wurde dann subcutan zum Sockel geführt, in den er caudal eintrat. Der Anschlußstutzen war so geschützt und nach Abnahme des Deckels zugänglich. Er wurde mit einem Plexiglasstopfen verschlossen.

Alle Tiere erhielten fortan alle 2 Tage 1 ml Tardomyocel i.m. (125.000 IE Penicillin G und 125.000 IE Streptomycin), wobei zugleich die Heparinlösung (0,5 %) des Aortenkatheters ausgetauscht wurde.

Ein postoperativer Gewichtsverlust wurde nach 2-3 Tagen ausgeglichen, der Sockel nach gleicher Zeit von den Tieren toleriert, in keinem Fall konnten auffällige Befunde erhoben werden.

Nach der 2. oder 3. Woche post op. wurde mit den dann wöchentlich wiederholten Messungen begonnen. Es wurden bis zu 8 absolviert.

Meßtechnik

Die Applikationstechnik wurde in Vorversuchen entwickelt, was aufgrund der unbefriedigenden Ausgangslage hinsichtlich folgender Punkte notwendig war:

1. Die Möglichkeit, überhaupt Auswaschvorgänge,
2. verwertbare Signal-Rauschabstände und
3. eine Reproduzierbarkeit der Auswaschvorgänge zu erhalten(49).

Sie stellt sich nun folgendermaßen dar:

Es werden zwei Spritzen, eine für 133-Xenon, die andere für physiologische Kochsalzlösung, aus eingeschliffenem Glas (wellcome Ltd. Beckham GBR), welche ein Volumen von 0,5 ml einschließen, verwendet. Der Spritzenstempel wird über eine Mikrometerschraube bewegt (Hormuth-Vetter, Wiesloch, D), wobei eine Umdrehung 10 µl fördert. Die Spritzen werden weitestgehend von einem 7 mm dicken Bleimantel geschirmt. Beide Spritzen und der Stutzen der Injektionskanüle werden untereinander über V2A-Röhrchen und einem Dreiwegehahn verbunden. Wegen ihrer hohen Absorption von Xenon und ihrer schnellen Ermüdung unter der Strahlung, wurden PVC-Schläuche nur als dichtende Verbindungen verwendet, täglich ausgetauscht und vor Versuchsbeginn mit Xenon gesättigt.

Zunächst wird eine genügende Aktivität injiziert, dann durch Umlegen des Dreiwegehahnes der Zugang zur Xenonspritze gesperrt und jener mit der physiologischen Kochsalzlösung freigegeben. Mit dieser wird nun durch Nachinjizieren eines entsprechenden Volumens die zwischen Hahn und Kanülenspitze liegende Aktivität in das Gehirn ausgespült. Sie wird somit auch dem Auswaschvorgang unterworfen und stellt nicht mehr eine die Hintergrundsstrahlung erhöhende Strahlenquelle dar. Mit den geringen Gesamtinjektionsvolumina von 7-10 µl (bei 5 mc/ml) werden Aktivitätsspitzen vom 8 bis 16-fachen des Ausgangswertes erreichbar.

An einer Struktur wurde alle 30 min. der rCBF gemessen. Die corticalen Clearance-Vorgänge waren meist nach 2 min abgeschlossen. Für dieses Intervall wurden die Werte für die H/A-Berechnung gesammelt, die geschriebenen Kurven nach initial slope ausgewertet.

Lambda wurde nach Bestimmung des Haematokrits aus der Literatur entnommen (55). Zu jeder Messung wurde registriert: Das Gesamtinjektionsvolumen, die Injektionsdauer, die Körpertemperatur sowie zu Beginn und zum Ende der Blutdruck und die Herzfrequenz.

Registrierung der Strahlung

Die γ -Strahlung wurde mit dem in Abb. III als Blockschaltbild gezeigten Aufbau registriert. Er erlaubt die Auswertung nach allen erwähnten Methoden. Der Schreiber wurde während des Auswaschvorganges für 10 min auf einen Vorschub von 5 cm/min zwischen den Messungen auf 1 cm/min geschaltet. Scaler zeigte die Gesamtaktivität der Meßperiode, scaler-timer jene des letzten 0,1 min-Intervalles digital an. Die Empfindlichkeit des Aufbaues mit verschiedenen Lochblenden zeigt Abb. IV (es wurde Blende 5 für die Messungen verwendet) und die Charakteristik der Isodosen (Abb. V) wurden für Xenon untersucht.

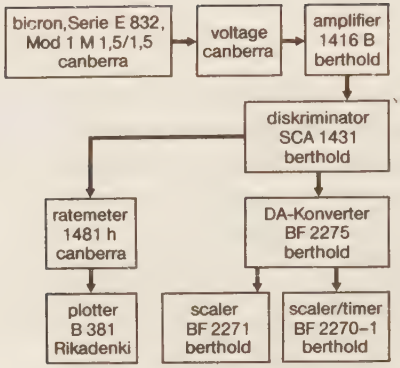
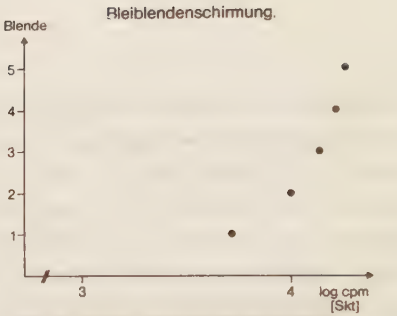
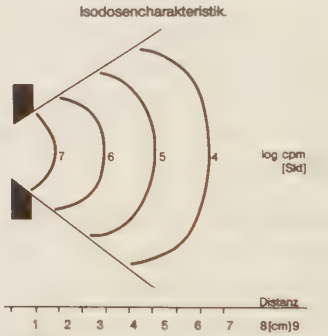


Abb. III



Bei konstanter Meßgeometrie wurden hier die für eine Strahlungsquelle registrierte logarithmische Impulsrate aufgetragen, wie sie mit verschiedenen Bleiblenden des Szintillators erreicht wurden. Diese 7 mm dicken Mäntel wiesen Bohrungen der Durchmesser 5 mm, 10, 15, 20 und 32 mm auf.

Abb.IV



Für Xenon wurden mit der zu verwendenden Blende „5", entsprechend ⌀ 32 mm, die Isodosen registriert. Links ist die Blende eingezeichnet. Die den, logarithmisch gestaffelten, Isodosen zuzuordnenden Entfernungen von der Szintillatoren-Oberfläche ist unten aufgetragen.

Abb. V

Registrierung physiologischer Parameter

Der Blutdruck wurde blutig mittels eines Druckwandlers (statham, P 23 Db) gemessen. Er wurde phasisch registriert und kontinuierlich ausgeschrieben (Rikadenki B 381). Aus der Zählung der Blutdruckamplitudenmaxima wurde die Herzfrequenz bestimmt.

Die Körpertemperatur wurde rectal elektronisch gemessen (tastomed P Z, braun-electronic, Frankfurt/Main, D) und durch einen Regelkreis mit einer Infrarot-Lampe auf 37 °C konstant gehalten.

Der arterielle Kohlendioxid-Druck wurde entweder nach ASTRUP in 30 min Intervallen bestimmt, oder kontinuierlich über eine Korrelation zum endexspiratorischen CO_2 Vol % (n=42, r=0, 95, p=o, 005, siehe Anhang II) berechnet.

Die Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung erfolgte in 30 min Intervallen, ebenso die des arteriellen pH.
Alle Parameter, außer Körpertemperatur und Blutgase, wurden von einem Datenerfassungssystem gesammelt und jede Minute ausgedruckt (DAS-1 ifd Ingenieurbüro für Datenverarbeitung, Mülheim, D).

Anhang II

EINZELERGEBNISSE

Abb. 9

Meß-punkt	rCBF comp.1 (1) ml/min 100 g	mittlerer rCBF comp.1 (2) ml/min 100 g	rCBF comp.2 (3) ml/min 100 g	mittlerer rCBF comp.2 (4) ml/min 100 g	(1) rel. zu (2) (5) %	(3) rel. zu (4) (6) %
	42		7		85,2	97,8
	52,6		6,7		106,6	93,6
	46,8		8		99,9	112,3
	50,8		3,9		103	53,9
1	51,7		17,3		104,8	241
	46,8		5		94,9	70,3
	52,6		1,7		106,6	23,4
	51,2		2,6		103,8	36,9
		49,3		7,2		
	38,8		5,2		48,3	112,2
	44,6		5,7		55,6	125,2
	51,7		5,3		64,4	115,6
	64		7,2		79,8	156,3
2	57,7		4,4		71,9	95
	79,6		5,4		99,2	118
	122,7		3,5		152,9	79,7
	151,1		2		188,4	43,8
	140,3		1,9		174,9	42,1
	51,7		5,3		64,4	115,6
		80,2		4,58		
	34,3		10,6		71,3	120,1
	42,7		10,1		88,8	113,9
3	37,8		8,4		78,6	94,8
	77,6		6,3		161,3	71,2
		48,1		8,8		
	109,1		8,7		104,9	141,4
	73,6		5,3		70,7	85,7
	155		11,1		149	179,8
4	101,6		4,5		97,7	72,3
	113,3		5,4		108,9	87
	101,6		5,7		97,7	93
	73,6		2,5		70,8	40,7
		104		6,2		
	69,3		10,6		97,8	220,5
	56,7		4,4		80	93,7
	74,6		9,6		105,3	199
	73,7		8,2		104	171,9
	83		3		117,2	61,6
5	92		3,3		129,9	68,9
	71,9		2,5		101,5	52,4
	92,1		3,4		130	72,4
	71,9		2,5		101,5	52,2
	50,8		3,6		71,7	74,7
	56,7		4,5		80,0	93,3
	57,2		1,9		80,8	38,8
		70,8		4,8		
	44,6		15		81,4	103,4
	40,4		21,8		73,7	149,9
6	79,6		11,1		145,3	76,1
	54,6		10,3		99,6	70,6
		54,8		14,5		

Meß-punkt	rCBF comp.1 (1) ml/min 100 g	mittlerer rCBF comp.1 (2) ml/min 100 g	rCBF comp.2 (3) ml/min 100 g	mittlerer rCBF comp.2 (4) ml/min 100 g	(1) rel. zu (2) (5) %	(3) rel zu (4) (6) %
	47,5		3,4		98,4	74,7
	26,8		6,3		55,5	140
7	36,4		5,9		75,4	131,6
	52,6		3,2		108,9	70
	72,4		4,6		151	101,9
	53,6		9		111	200
		48,3		4,5		
	107,1		7,1		166,1	84,3
	82,98		12,7		128,8	150,8
	55,6		10,6		86,3	124
	71,9		5,9		111,5	70
8	33,8		9,1		52,5	108
	66,9		4,8		103,8	56,8
	33,5		8,2		52	96
	62,7		5,3		97,3	63
	65,5		12,5		101,6	148
		64,4		8,4		
	31		7		65,7	94,7
	51,2		9,1		108,5	122,6
9	36,4		8		77,1	108
	40,9		8,4		86,7	112,7
	76,5		4,6		162	61,6
		47,2		7,4		
	140,3		5,9		156,7	109
	156,7		5		175	93,3
	117,8		4,4		131,6	81,2
10	129,8		2,5		145	46,6
	120,2		3		134,3	55
	83		3,5		92	65
	57,8		8,8		64,5	162,5
	37,3		10,1		41,6	186,8
		89,5		5,4		
	31,3		6,5		95,3	69,9
	58,3		9		177,6	96,8
	39,8		8,7		121,2	94,3
11	26,3		12,9		80,1	139
	28,7		11,6		87,4	124,7
	19,1		14		58,2	150,7
	26,3		2,3		80,1	24
		32,8		9,3		
	65,5		5,7		126,2	107,9
12	38,3		4,9		73,8	92,1
		51,9		5,3		

Spalte 5 und 6 wurden auf Korrelation hin untersucht:

n=81 r=0,2528 b_{yx}=0,33 p=0,024

4.2.2.

Abb. 1o

stanz des jektionsortes r Weißen Substanz (mm)	o,2	o,4	o,5	o,5	1	1	1,1	1,3	1,4	1,4	1,
monoexponentiell (min)	2,7	3,4	2,4	2,6	5,2	4,2	3,9	3,3	2,9	3,8	2,
	8	11	5	17	2o	1o	2	9	16	22	1

4.3.1
Abb. 17

rCBF nach i.c. Xe-Appl. ml/min 100 g	CBF nach i.a. Xe-Appl. ml/min 100 g	Fluß Spalte 2 rel zu Spalte 1 %
83	81,8	98,6
107	65,5	61,2
100,9	77,5	76,8
64	39,3	61,4
112,4	122,7	109,2
156,7	53,6	34,2
140,3	62,7	44,7
64	71,9	112,3
51,7	51,7	100
44,6	42	94,2
39	39,8	102,1
42	52,6	125,2
73,7	73,6	99,9
74,6	55,6	74,5
56,7	86,6	152,7
69	73,6	106,7
73,6	98,2	133,4
109,1	61,4	56,3
65,3	73,8	113
79,1	71,7	90,6
77,5	69	89
104,3	62,5	60,9
102,6	84,2	82,1
107,3	47	43
125,2	84,9	67,8
66,6	19,4	29
39,4	46,7	131,9
39,8	64	160,8
31,5	52,5	166,7
54,8	50,1	91,4
41,8	38,2	91,4
57,7	167,1	292,1
89,6	172,5	192,5
64,6	99,2	153,6
137	143	104,4
n = 35		
$\bar{x}$ = 78,46	73,03	102,97
SE = 5,4	5,77	8,56

Nicht signifikant
$p \leq 0,9$
WILCOXON f. Paardiff.

4.3.1
Abb. 18

i.c.Xe-Gabe			i.a.Xe-Gabe		
rCBF Leerwert	rCBF 1 mg/kg Papaverin i.v.	rel.rCBF Änderung	CBF Leerwert	CBF 1 mg/kg Papaverin i.v.	rel.CBF Änderung
ml/min 100 g	ml/min 100 g	%	ml/min 100 g	ml/min 100 g	%
54,8	55,8	101,8	50,1	49,3	98,4
38,2	34,8	91,1	36,2	43	118,8
35,4	39,8	112,4	46,7	64	137
31,5	42,4	134,6	54,3	54,7	100,7
37,6	49,1	130,6	38,5	39,6	102,9
40,8	42,3	104,7	50,1	49,3	98,4
104,3	102,6	98,6	62,5	84,2	134,7
n 7					
$\bar{x}$ 48,9	52,4	110	48,3	54,9	113
SE 9,6	8,7	6,2	3,4	5,7	6,5

Beide Methoden bestimmen die relative Flußzunahme mit gleichem Ergebnis ($p < 0,9$ WILCOXON f. Paardiff.)

4.3.1
Streuung

i.c. Xe-Gabe			i.a. Xe-Gabe		
1.Messung	2.Messung	rel.Differenz z.gem. Mittel	1.Messung	2.Messung	rel.Differenz z.gem. Mittel
ml/min 100 g	ml/min 100 g	%	ml/min 100 g	ml/min 100 g	%
58,3	51,7	5,7	37	35	2,7
28,1	24	7,3	50	48	2
28,3	65,5	35,5	34	29	7,2
27,3	22,6	8,6	39	35	5,2
65,5	78,6	10	84	72	7,2
120,2	129,8	4	43	40	3,5
112,4	156,7	19,7	49	48	1
58,3	31,3	23,2	53	55	1,9
26,8	36,8	18,5	64	59	3,9
50,8	46,8	3,95	65	65	0
64	51,7	9,6	35	41	8,55
40,4	43	3,2	68	70	1,45
73,6	109,1	24,1	58	59	0,9
73,7	62,7	7,5	61	61	0
58,6	59,3	0,6	61	64	2,5
20,8	63	101,5	84	70	8,35
53,2	58,5	4,95	43	41	2,35
40,9	47,4	7,95	49	43	6,2
37,4	48,3	14,6	34	33	1,5
29,1	35,4	10,8	44	41	3,5
53,6	59,1	5,2	57	58	0,9
48,6	22,6	26,8	50	54	4
56,5	64,4	7	43	45	2,4
69,7	71,8	1,5	53	42	10,4
75,9	58,4	11,6	43	46	3,5
47,7	63,6	16,7	53	42	10,4
n 26					
$\bar{x}$ 54,98	60,1	15	52,1	49,8	3,9
SE 4,7	6,1	3,9	2,7	2,4	0,6

Die Varianz beider Verfahren unterscheidet sich signifikant $p < 0,001$, Rangdispersionstest von SIEGEL u. TUKEY.

Alle absoluten Werte aus obigen Versuchen

i.c. Gabe	i.a. Gabe
n = 52	n = 52
$\bar{x}$ = 57,3	$\bar{x}$ = 51
SE = 3,8	SE = 1,8

Die absoluten Flußwerte sind nicht verschieden.
($p < 0,1$, t-Test)

4.3.2
Abb. 19

	t = 0 min	t = 30 min	t = 60 min
	38,3	65,5	60,1
	83	107	100,9
	65,5	78,6	71,9
rCBF	120,2	129,8	117
ml/min	112,4	156,7	140,3
100 g	58,4	31,3	36,8
	50,8	46,8	52,6
	64	51,7	51,7
	40,4	43	44,6
	73,6	109,1	32,7
	73,4	74,6	56,7
n	11		
x̄	70,9	81,3	69,6
SE	7,9	11,9	10,5

Je Messfolge ergeben sich relativ zum gemeinsamen Mittelwert:

	t = 0 min	t = 30 min	t = 60 min
	70,1	119,9	110
	85,6	110,3	104
	91	109,2	99,9
	98	106	95,6
rCBF	82,4	114,8	102,8
%	138,5	74	87,3
	101,4	93,5	105
	114,7	92,7	92,7
	94,7	100,8	104,5
	102,5	151,9	45,5
	107,9	109,2	83
n	11		
x̄	98,8	107,5	93,7
SE	5,5	5,9	5,4

Die Kollektive unterscheiden sich nicht signifikant.
($p < 0,1$, WILCOXON u. WILCOX)

4.3.2
Abb. 20

t	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270 mi
	58,6	59,3	55,6	69	61,6	46,9	42	40,7		
	53,2	58,5	58,5	62,2	54,2	48,8	59,1	54,2	51,3	56,3
rCBF	47,7	63,6	89,1	92	66,8	64,9	54,4	39,6	45,4	46,5
ml/min	69,7	71,8	76	55,5	47,8	61,8	63,3	54,2		
100 g	75,9	58,4	129	134	105,7	53,6	150	200	237	
	53,6	59,1	56,7	68	47	40,5	47,7	42,9	42,9	
n	6									
$\bar{x}$	59,8	61,8	77,4	80,1	63	52,8	69,2	72		
SE	4,4	2,1	11,6	11,9	8,9	3,8	16,2	25,9		

Je Meßfolge ergeben sich relativ zum gemeinsamen Mittelwert der ersten acht Messungen:

t	0	30	60	90	120	150	180	210 min
	108,1	109,4	102,6	127,3	113,6	86,5	77,5	75,1
	94,9	104,3	104,3	110,9	96,6	87	105	96,6
rCBF	73,7	98,2	137,6	142,1	103	100,2	84	61,1
%	111,5	114,9	121,6	88,8	76,5	98,9	101,3	86,7
	66,9	51,6	113,9	118,4	93,3	47,3	131,4	177,2
	103,2	113,8	109,2	130	90,5	78	91,8	82,6
n	6							
$\bar{x}$	93,05	98,7	114,9	119,6	95,6	83	98,5	96,6
SE	7,6	9,8	5,4	7,5	5,1	7,9	7,8	16,9

Die Kollektive unterscheiden sich nicht signifikant.
($p < 0,1$ WILCOXON u. WILCOX)

4.3.3
Abb. 21

	1	2	3	4	5	6	7	8. Woche
		70,1		76,5	40,9	51,2	31	
		57,8			58,3	51,7	29,5	42,7
	42,1	77,5	71	184,1	56,7	40,4	38,3	
	52,6	51,7	28,1	65,5	65,5	58,9	62,7	83
	46	122	79,6	27,3	18,6			
	140,3	86,6	77,5		81,5			
	71,9	32	24,5			71,9	65,5	
	117,8	49,1	23,9	37,3		57,8	120	112,2
	60,1	50,8	113,3	53,6	65,5	52,6	26,8	47,5
rCBF	68,5	67			77,6		34,3	
ml/min	34,1	78,6	32	34	51,7		24,5	28,1
100 g	48,3	58,9	140,2	51,2	52,6	46,8	50,8	42
	44,6	66,2	42,1	52,6	79,6	57,7	68,5	64
					54,5	81,8	40,4	
	49,1	85,4	73,6	101,6	101,6		155	73,6
	57,8	64	75,2	79,6	50,8	58,9	92,1	73,7
	58,6	63	131	28,7	51,6		53,2	66,6
	45,8	51,8	46,6	40,9	70,9	25		
		37,4	58,4		72,8			45
		37,7			52,2			104,3
	53,6	48,6		56,4	46,7			
		52,8	45,5	69,7	34			
	61,3	89,2	135,6	75,9	43			
	72,7	28,4	67,2		40,8			
n	18	23	18	16	22	12	15	12
$\bar{x}$	62,5	62,1	70,3	64	57,6	54,6	59,5	65,2
SE	6,27	4,4	8,9	9,5	3,9	4,1	9,6	7,5

Die Werte unterscheiden sich nicht signifikant.
($p < 0,1$, t-Test)

4.4.2
Abb. 23

rCBF-Messungen an einer Katze bei spontanen Blutdruckschwankungen

t min	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270
MEAP mm/Hg	140	125	110	95	135	140	145	150	140	120
rCBF ml/min 100 g	53	58	59	62	54	48	59	54	51	56

4.4.3
Abb. 24

p_aCO_2	rCBF Kollektiv (1)	p_aCO_2	rCBF Kollektiv (2)	p_aCO_2	relative rCBF Änderung
mmHg	ml/min / 100 g	mmHg	ml/min / 100 g	mmHg	%
25,6	65,1	26,2	63,77	1	98
27	43,98	28,2	43,7	1,18	99,3
25	44,3	25,6	110,4	0,62	249,2
30	42,3	30,9	48,6	0,66	114,9
29,3	39,8	30,1	47,6	0,8	119,6
28,6	35,4	31	48,57	1,49	137,2
28,5	27,4	34,7	42,9	6,2	156,6
36,5	73,77	37,2	78,99	0,65	107
35,5	85,1	36,4	73,7	0,93	86,6
35,5	85,1	37,3	63,3	1,77	74,4
33	53,3	37,2	53,8	4,22	100,9
33	53,3	38,8	60,8	5,79	114,1
38	59,6	38,5	60,8	0,5	102
26,4	60,2	27,1	60,2	0,7	100
25,7	63,8	30,6	56,9	4,9	89,2
27,1	47,8	30,6	56,9	3,5	119
24,3	49	27,1	42,5	2,8	86,7
25,3	60,4	29,6	65,8	4,26	108,9
30,7	53,97	35,6	60,4	4,87	111,9
25,7	49	27,8	118	2,1	240,8
25	86,2	27,8	122,6	2,8	142,2
24,2	42,5	24,9	86,2	0,7	202,8
24,3	159	25,7	199	1,4	125,2
31,8	68,5	33,4	54,8	1,6	80
30,2	92,8	31,8	95,9	1,6	103,3
30,2	49	31,8	53,1	1,4	108,4
30,3	65,4	31,9	71,9	1,6	109,9
31,8	42,6	33,4	62,5	1,6	146,7
24,3	92,8	25,7	71,9	1,6	77,5
27	41,1	32,6	50,5	5,6	122,9
31,8	42,6	32,6	50,5	0,8	118,5
30,2	65,4	33,4	62,5	3,2	95,6
n 32					
$\bar{x}$ 29,1	60,6	31,4	70	2,28	120,3
SE 0,7	4,4	0,7	5,5	0,31	7,3

Die rCBF Steigerung ist signifikant $p < 0{,}001$
(WILCOXON f. Paardifferenzen)

5.1
Abb. 25

	rCBF unter Ketamin Narkose	rCBF 30 min nach Absetzen der Ketamin-Narkose	rel. rCBF Änderung
	ml/min 100 g	ml/min 100 g	%
	58,1	54,3	93,5
	54,3	41,4	76,2
	63,3	54,2	85,6
	26,3	28,7	109,1
	13,4	12,5	93,3
	71,9	79,6	110,7
	41,9	40,7	97,1
	52,8	44,9	85
	45,4	46,5	102,4
n	9		
$\bar{x}$	47,5	44,8	94,8
SE	6,1	6,1	3,8

Die rCBF Abnahme ist nicht signifikant.
($r < 0,3$, WILCOXON)

5.2.1
Abb. 26

	rCBF Leerwert	rCBF 1 min nach 0,5 mg/kg Papaverin i.v.	rCBF Änderung
	ml/min 100 g	ml/min 100 g	%
	51,6	56,6	109,7
	70,3	75,4	107
	52,8	56,5	107
	61,3	70,4	114,8
	89,2	113,3	127
	72,7	70,4	96,8
n	6		
$\bar{x}$	66,3	73,8	110,4
SE	5,8	8,5	4,1

Die relative rCBF-Zunahme ist signifikant.
($p < 0,05$, WILCOXON f. Paardifferenzen)

5.2.1
Abb. 26

rCBF Leerwert	rCBF 1 min nach 1 mg/kg Papaverin i.v.	rel. rCBF Änderung
ml/min 100 g	ml/min 100 g	%
76,5	62,7	81,9
51,2	84,2	164,5
51,7	38,8	75
113,3	115,5	101,9
184,1	168,3	91,4
40,4	33,5	82,9
24	57,8	241,3
65,5	107,1	163,5
58,9	86,6	147
65,5	62,7	95,7
37,8	64	73,9
79,6	101,6	127,6
13,4	22	164
12,7	10	78,7
77,5	151,1	194,9
51,7	71,9	139
113,3	95	83,8
71,9	63,4	88,2
37,8	103,4	273,5
51,7	78,6	152
24,5	28,9	118
51,2	50,8	99,2
52,6	71,9	136,6
46,8	65,5	140
52,6	57,8	109,9
57,8	67,7	117,1
26,3	37,5	142,6
113,3	61,4	54,2
120,2	96,6	80,4
53,6	71	132,5
72,7	57,8	79,5
26,3	22,6	85,9
48,7	81,8	168
122,7	151,1	123,1
79,6	87,9	110,4
57,7	71,9	124,6
68,5	57,8	84,4
54,6	67	122,7
40,4	68,5	170
73,6	96,6	131,3

Fortsetzung von Seite 77

	rCBF Leerwert	rCBF 1 min nach 1 mg/kg Papaverin i.v.	rel. rCBF Änderung
	ml/min 100 g	ml/min 100 g	%
	101,6	117,8	115,9
	155	163,7	105,6
	10,5	15,1	143,8
	57,2	49,5	86,5
	79,6	71	89,2
	101,6	133,9	131,8
	50,8	62,7	123,4
	92,1	98,2	106,6
	92,1	79,6	86,4
	113	83	73
	71,9	40,4	56,2
n	51		
$\bar{x}$	67,6	75,8	119,9
SE	5,0	5,0	6,05

Die relative rCBF-Zunahme ist signifikant.
($p < 0,01$, WILCOXON f. Paardiff.)

rCBF Leerwert ml/min 100 g	rCBF 1' min nach 2 mg/kg Papaverin i.v. ml/min 100 g	rel. rCBF Änderung %
76,5	87,9	114,9
51,2	77,5	151,4
51,7	31	60
184,1	111,2	60,4
40,4	36,4	90
65,5	88,4	135,1
58,9	51,2	86,9
71,9	60,7	84,4
57,8	83,3	154,5
37,3	50,8	136,2
19,1	26,1	136,6
26,3	41,5	157,8
53,6	71,9	134,1
37,8	92,1	243,7
51,7	90,6	175,2
51,2	72,7	142
52,6	89,3	169,8
46,8	51,7	110,5
51,7	47,5	91,9
52,6	57,8	109,9
58,9	78,6	133
122,7	140,3	114,3
79,6	125,4	157,5
57,7	77,5	134,3
68,5	79,6	116,2
8,42	12,7	150,8
54,6	115,5	211,5
40,4	84,2	208,4
73,6	81,8	111,1
101,6	168,3	165,7
101,6	147,3	145
155	113,3	73
17,4	20,6	118,4
57,2	56,7	99,1
79,6	65,5	82,3
50,8	71,9	141,5
92,1	70,5	76,6
92,1	73,6	79,9
122,7	130,1	106
36,4	32,4	89
n 40		
$\bar{x}$ 65,2	76,8	132,6
SE 5,6	5,5	7,2

Die relative rCBF-Zunahme ist signifikant.
($p < 0,01$, WILCOXON f. Paardiff.)

rCVR berechnet auf p_aCO_2=30 mmHg

Leerwert mmHg ml/min/100g	0,5 mg/kg Papaverin i.v. mmHg ml/min/100g	rel. rCVR Änderung %
2,09	2,07	98,89
2,13	1,55	72,76
2,84	2,6	91,5
2,22	1,99	89,6
1,57	1,28	81,5
2,15	2,27	105,7
n 6	6	6
$\bar{x}$ 2,166	1,96	90
SE 0,165	0,195	4,8

Die rCVR Verminderung ist signifikant.
($p < 0,05$, WILCOXON f. Paardiff.)

rCVR berechnet auf p_aCO_2=30 mmHg

Leerwert mmHg ml/min/100g	1 mg/kg Papaverin i.v. mmHg ml/min/100g	rel. rCVR Änderung %
4,11	2,18	53
2,03	1,38	67,9
2,02	1,89	93,6
2,8	3,5	125
2,01	1,87	93
3,06	2,69	87,9
2,61	1,42	54,4
2,74	3,04	110,9
4,13	3,07	74,3
5,89	3,94	66,9
1,265	1,267	100,2
1,137	0,918	80,7
2,26	1,568	69,4
3,27	2,12	64,9
2,75	2,93	106,5
3,27	1,46	44,7
2,62	2,48	94,7
1,59	0,98	61,8
2,17	0,87	40,3
2,17	0,77	35,3
n 20	20	20
$\bar{x}$ 2,69	2,02	76,3
SE 0,25	0,21	5,5

Die rCVR Verminderung ist signifikant.

5.2.1

rCVR Leerwert mmHg / ml/min/100g	rCVR 0,5 mg/kg Papaverin i.v. mmHg / ml/min/100g	rel. rCVR Änderung %
2,52	2,52	100
2,56	1,83	71,5
4,3	3,35	77,9
1,99	1,99	100
2,21	1,56	57,7
1,87	2,02	108
n 6		
$\bar{x}$ 2,58	2,21	85,9
SE 0,36	0,26	8,1

Die rCVR Abnahme ist signifikant.
($p < 0,05$, WILCOXON f. Paardiff.)

rCVR Leerwert mmHg / ml/min/100g	rCVR 1 mg/kg Papaverin i.v. mmHg / ml/min/100g	rel. rCVR Änderung %
4	2,23	55,8
2,04	1,34	65,7
2,06	1,78	86,4
2,71	2,94	108
2,27	1,92	84,6
3,05	2,21	72,5
2,59	1,43	55,2
2,6	2,78	106,9
3,74	2,83	75,7
5,19	3,75	72,3
1,49	1,47	98,7
1,34	1,15	85,8
2,6	1,9	73,1
3,76	2,41	64,1
3,76	0,87	23,1
5,0	3,04	60,8
2,72	3,18	116,5
1,97	1,26	64
2,54	1,13	44,4
2,54	1,33	52,4
n 20		
$\bar{x}$ 3,05	2,05	73,3
SE 0,27	0,18	5,1

Die rCVR Abnahme ist signifikant.
($p < 0,05$, WILCOXON f. Paardiff.)

5.2.1

	rCBF Leerwert	rCBF 1 min nach 1 mg Papaverin intraparenchymal	rel. rCBF Änderung
	ml/min 100 g	ml/min 100 g	%
	24	62,7	261,3
	13,4	17,1	127,6
	77,5	184,1	237,5
	79,6	92,1	115,7
	32	77,5	242,2
	84,7	173,3	355,9
	24	49,5	206,3
	140	208,9	149,2
n	8		
$\bar{x}$	54,9	108,2	212
SE	14,9	25,1	28,8

Die Durchblutungszunahme ist signifikant.
($p < 0,01$, WILCOXON f. Paardifferenzen)

5.2.2
Abb. 29

	3	4	5	6	7 Wochen
rCBF %	86,5	89,2	123,4	106,6	86,4
	168	123,1	110,4	124,6	84,4
	131,3	115,9	131,8	140	105,6
nach	99,2	136,6	79,5	147	109,9
1 mg/kg	80,4	132,5	95,7	164,5	170
Papaverin	241,3	163,5	142,6	82,9	143,8
i.v.	101,9	81,9	152	117,1	
		91,4	122,7	85,9	
				118	
n	7	8	8	9	6
$\bar{x}$	129,8	116,8	119,8	120,7	116,7
SE	21,8	9,9	8,5	9,0	13,8

Die Durchblutungsänderung bleibt über 5 Wochen konstant.
($p < 0,9$, t-Test)

5.3
Abb. 31

Leerwert		0,5 µg/kg/min Nimodipine i.v.		2 µg/kg/min Nimodipine i.v.	
rCBF ml/min 100 g	bp mmHg	rCBF ml/min 100 g	bp mmHg	rCBF ml/min 100 g	bp mmHg
19,3	133	24	130	17,2	100
42,5	110	64	100	62,2	90
40,1	117	59,1	120	60,9	120
33,4	147	41,3	139	35,5	135
46,1	130	50,4	153	84,1	115
51	150	60,6	155	64,5	130
n 6					
$\bar{x}$ 38,7		49,9		48,1	
SE 4,5		6,2		7,6	

	0,5 µg/kg/min Nimodipine i.v.	2 µg/kg/min Nimodipine i.v.
rCBF %	124,4	89,1
	150,6	146,4
	147,4	151,9
	123,7	106,3
	109,3	105
	118,8	126,5
$\bar{x}$	129	120,9
SE	6,7	10,2
p	$< 0,5$	$p < 0,1$

WILCOXON f. Paardifferenzen

5.3
Abb. 32

	Leerwert	0,5 µg/kg/min Nimodipine i.v.	2 µg/kg/min Nimodipine i.v.
	6,94	5,42	5,81
rCVR	2,59	1,58	1,45
mmHg	2,92	2,03	1,97
ml/min	4,3	3,39	3,8
100 g	2,82	3,03	2,35
	2,94	2,56	2,02
n	6		
$\bar{x}$	3,76	3,05	2,9
SE	0,69	0,55	0,67

	0,5 µg/kg/min Nimodipine i.v.	2 µg/kg/min Nimodipine i.v.
	78	83,7
	60,9	55,9
	69,5	67,5
	78,1	87,5
	107,4	83,3
	87,1	68
$\bar{x}$	80,2	74,3
SE	6,5	5,1

Die jeweilige rCVR Verminderung ist signifikant.
($p < 0,05$, ein- u. zweiseitig, WILCOXON f. Paardiff.)

Danksagung

Herrn Professor Dr.F.Hoffmeister danke ich herzlich für die Uberlassung des Themas und für die stete Bereitschaft durch konstruktive Kritik die Arbeit zu fördern.

Herrn Dr.S.Kazda gilt mein besonderer Dank für häufige und fruchtbare Diskussionen und für die großzügige Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Lebenslauf

25.3.53	geb. in Dresden
1.4.59	Einschulung in Ründeroth(Gummersbach)
17.5.73	Reifeprüfung am Geschw.Scholl Gymn. in Düsseldorf
1.1o.73	Studienbeginn:Zahnmedizin in Düsseldorf
1.1o.74	Studienbeginn:Medizin in Düsseldorf
27.2.76	Physikum Zahnmedizin
26.3.76	Physikum Medizin
17.4.8o	Arztliche Approbation
1.7.8o	Arbeiten auf dem Gebiet der Mikrozirkulation am Inst.f.Pharmakologie der Bayer AG,Prof.Dr.F.Hoffmeister